

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Pfizer Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Specialty UK Limited

Modul 4 A

Dupuytren'sche Kontraktur

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01. November 2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.2 Methodik.....	36
4.2.1 Fragestellung.....	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	46
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	52
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	66
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	82
4.3.1.3.1 Klinischer Erfolg – RCT.....	83
4.3.1.3.1.1 Veränderung des Bewegungsradius – RCT.....	87
4.3.1.3.1.2 Veränderung der Kontraktur – RCT.....	92
4.3.1.3.1.3 Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung – RCT.....	97
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	99
4.3.1.3.1.5 Rezidivrate – RCT.....	107

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	107
4.3.1.3.2.1	Klinischer Erfolg stratifiziert nach Gelenktyp – RCT.....	109
4.3.1.3.2.2	Klinischer Erfolg stratifiziert nach Alter – RCT.....	113
4.3.1.3.2.3	Klinischer Erfolg stratifiziert nach Geschlecht – RCT.....	118
4.3.1.3.2.4	Klinischer Erfolg stratifiziert nach Schweregrad – RCT.....	120
4.3.1.3.2.5	Klinischer Erfolg stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk – RCT.....	122
4.3.1.3.2.6	Klinischer Erfolg stratifiziert nach Tubiana-Stadium – RCT.....	127
4.3.1.3.2.7	Veränderung des Bewegungsradius stratifiziert nach Gelenk – RCT.....	129
4.3.1.3.2.8	Veränderung des Bewegungsradius stratifiziert nach Alter – RCT.....	133
4.3.1.3.2.9	Veränderung des Bewegungsradius stratifiziert nach Geschlecht – RCT.....	137
4.3.1.3.2.10	Veränderung des Bewegungsradius stratifiziert nach Schweregrad – RCT.....	139
4.3.1.3.2.11	Veränderung des Bewegungsradius stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk – RCT.....	142
4.3.1.3.2.12	Veränderung der Kontraktur stratifiziert nach Gelenk – RCT.....	146
4.3.1.3.2.13	Veränderung der Kontraktur stratifiziert nach Alter – RCT.....	149
4.3.1.3.2.14	Veränderung der Kontraktur stratifiziert nach Geschlecht – RCT.....	154
4.3.1.3.2.15	Veränderung der Kontraktur stratifiziert nach Schweregrad – RCT.....	156
4.3.1.3.2.16	Veränderung der Kontraktur stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk – RCT.....	158
4.3.1.3.2.17	Veränderung der Kontraktur stratifiziert nach Tubiana-Stadium – RCT.....	160
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	164
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	168
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	168
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	168
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	169
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	170
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern.....	171
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	172
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	173
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	173
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	177
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	178
4.3.2.1.3.1	Klinischer Erfolg – indirekte Vergleiche aus RCT.....	179
4.3.2.1.3.2	Veränderung des Bewegungsradius – indirekte Vergleiche aus RCT.....	183
4.3.2.1.3.3	Veränderung der Kontraktur – indirekte Vergleiche aus RCT.....	186
4.3.2.1.3.4	Zufriedenheit der Patienten – indirekte Vergleiche aus RCT.....	191
4.3.2.1.3.5	Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	193

4.3.2.1.3.6	Rezidivrate – indirekte Vergleiche aus RCT.....	199
4.3.2.1.3.7	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	201
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	204
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	204
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	205
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	205
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	205
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	206
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	207
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung	207
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	210
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	211
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	212
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool.....	214
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	215
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	216
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene.....	223
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	224
4.3.2.3.3.1	Rezidivrate.....	225
4.3.2.3.3.2	Unerwünschte Ereignisse	231
4.3.2.3.3.3	Subgruppenanalysen.....	239
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	239
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	246
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	246
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	250
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	263
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	264
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	264
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	264
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	267
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	271
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	271
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	272
4.7	Referenzliste.....	276
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		286
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		307
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		315
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		318
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		319
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		321

Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 422

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittel Xiapex	26
Tabelle 4-2: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittel Xiapex	42
Tabelle 4-3: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, primäres Gelenk und Schweregrad der Erkrankung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Endpunkt „Klinischer Erfolg“	84
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“	87
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach 1 Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Prozent) nach 1 Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach der letzten Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Prozent) nach der letzten Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“	93
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach 1 Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Grad) nach 1 Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt „Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung“	98
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt „Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung“ (am Ende der Therapie).....	99
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“	100
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-35: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-36: Die häufigsten, therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-37: Übersicht der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-38: Übersicht der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-39: Übersicht über die Verfügbarkeit von Subgruppenresultaten für die vorgesehenen Subgruppenmerkmale.....	108
Tabelle 4-40: Klinischer Erfolg nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-41: Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110

Tabelle 4-42: Klinischer Erfolg nach 1 Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-43: Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-44: Klinischer Erfolg nach 1 Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-45: Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-46: Klinischer Erfolg nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-47: Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-48: Klinischer Erfolg nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-49: Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-50: Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-51: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-52: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach dem Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-53: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-54: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-55: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-56: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-57: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-58: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-59: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-60: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-61: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146

Tabelle 4-62: Veränderung der Kontraktur (in Grad) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-63: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-64: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-65: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-66: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-67: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-68: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-69: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-70: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-71: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-72: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-73: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	169
Tabelle 4-74: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	170
Tabelle 4-75: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	172
Tabelle 4-76: Studienpool – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	173
Tabelle 4-77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	175
Tabelle 4-78: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	176
Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	176
Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	177

Tabelle 4-82: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	178
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche	179
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	180
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Endpunkt „Klinischer Erfolg“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	180
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	181
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	181
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gewichtete Mittelwerte*).....	182
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	183
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	183
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	184
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	185
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gewichtete Mittelwerte*).....	185
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	186
Tabelle 4-95: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	187
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	187
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie [%].....	188
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie [Grad]	189
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gewichtete Mittelwerte*).....	189
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt „Voher-Nachher-Werte der Kontraktur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gewichtete Mittelwerte*).....	190
Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	191
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	191

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	192
Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	192
Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	193
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Komplikationen“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	194
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Komplikationen“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	195
Tabelle 4-108: Unerwünschte Ereignisse / Komplikationen der partiellen Fasziektomie – RCT mit der Vergleichstherapie	196
Tabelle 4-109: Übersicht der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-110: Übersicht der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-111: Die häufigsten, therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	199
Tabelle 4-113: Operationalisierung von Endpunkt „Rezidivrate“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	200
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Rezidivrate“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	200
Tabelle 4-115: <i>Total Passive Extension Deficit</i> (TPED), stratifiziert nach Tubiana-Stadium – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	202
Tabelle 4-116: Veränderung der Kontraktur, stratifiziert nach Tubiana-Stadium – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-117: Veränderung der Kontraktur / <i>Total passive extension deficit</i> , stratifiziert nach Tubiana-Stadium (I+II versus III+IV) – RCT	204
Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	205
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	205
Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	206
Tabelle 4-121: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für weitere Untersuchungen	208
Tabelle 4-122: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen.....	210
Tabelle 4-123: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für weitere Untersuchungen	210

Tabelle 4-124: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für weitere Untersuchungen.....	213
Tabelle 4-125: Studienpool – Studien für weitere Untersuchungen	214
Tabelle 4-126: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.....	217
Tabelle 4-127: Charakterisierung der Interventionen – Studien für weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-128: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-129: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für weitere Untersuchungen.....	224
Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in Studien für weiteren Unterlagen.....	224
Tabelle 4-131: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in Studien für weiteren Unterlagen	225
Tabelle 4-132: Operationalisierung von Rezidivrate – Studien für weitere Untersuchungen	226
Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Rezidivrate“ in Studien für weitere Untersuchungen	227
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Endpunkt „Rezidivrate“ in Studien für weitere Untersuchungen.....	229
Tabelle 4-135: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in Studien für weitere Unterlagen	231
Tabelle 4-136: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – Studien für weitere Untersuchungen.....	232
Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Sicherheit der Behandlung“ in Studien in Studien für weitere Untersuchungen	233
Tabelle 4-138: In der Literatur dokumentierte unerwünschte Ereignisse / Komplikationen – Studien mit der Vergleichstherapie	236
Tabelle 4-139: Übersicht über unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien aus weiteren Unterlagen.....	238
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse nach partieller Fasziektomie.....	243
Tabelle 4-141: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse nach Xiapex-Injektion....	244
Tabelle 4-142: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	263
Tabelle 4-143: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	264
Tabelle 4-144: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-145: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	274

Tabelle 4-146: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen – weitere Untersuchungen.....	275
Tabelle 4-147: Literaturrecherche Suchstrategie zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex; Medline Direkt.....	287
Tabelle 4-148: Literaturrecherche Suchstrategie zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex; EMBASE.....	289
Tabelle 4-149: Literaturrecherche Suchstrategie zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex; Cochrane.....	291
Tabelle 4-150: Literaturrecherche Suchstrategie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie; Medline Direkt.....	293
Tabelle 4-151: Literaturrecherche Suchstrategie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie; EMBASE.....	294
Tabelle 4-152: Literaturrecherche Suchstrategie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie; Cochrane.....	296
Tabelle 4-153: Literaturrecherche Suchstrategie für weitere Untersuchungen; Medline Direkt.....	298
Tabelle 4-154: Literaturrecherche Suchstrategie für weitere Untersuchungen; EMBASE ...	301
Tabelle 4-155: Literaturrecherche Suchstrategie für weitere Untersuchungen; Cochrane	304
Tabelle 4-156: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex aus der Studienregistersuche im <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>	308
Tabelle 4-157: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien des zu bewertenden Arzneimittels Xiapex aus der Studienregistersuche in <i>ClinicalTrials.gov</i>	309
Tabelle 4-158: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien mit der Vergleichstherapie aus der Studienregistersuche im <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>	313
Tabelle 4-159: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien der Vergleichstherapie aus der Studienregistersuche in <i>ClinicalTrials.gov</i>	314
Tabelle 4-160 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene Studien –RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex.....	315
Tabelle 4-161 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene Studien –RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	315
Tabelle 4-162 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene Studien – weitere Untersuchungen .	316
Tabelle 4-163 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	318
Tabelle 4-164 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	319
Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AUX-CC-857	322
Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AUX-CC-859	326
Tabelle 4-167 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DUPY-101	330
Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DUPY-202.....	335

Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DUPY-303	339
Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Citron et al., 2005	343
Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ullah et al., 2009	348
Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie van Rijssen et al., 2006.	353
Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AUX-CC-860	360
Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DUPY-404	364
Tabelle 4-175 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Abe et al., 2004.....	369
Tabelle 4-176 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ali et al., 2006	372
Tabelle 4-177 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Anwar et al., 2009	375
Tabelle 4-178 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Citron et al., 1998	378
Tabelle 4-179 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Coert et al., 2006	381
Tabelle 4-180 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Cools et al., 1994	384
Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Denkler, 2005	387
Tabelle 4-182 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Foucher et al., 1995	390
Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kobus et al., 2007	394
Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mäkelä et al., 1991	396
Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mavrogenis et al., 2009	400
Tabelle 4-186 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Misra et al., 2007	403
Tabelle 4-187 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sennwald et al., 1990....	406
Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shaw et al., 1996	410
Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Stahl et al., 2008	413
Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Vigroux et al., 1992	416
Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Weinzweig et al., 1996.	419
Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AUX-CC-857	423
Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AUX-CC-859	442
Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DUPY-101	460
Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DUPY-202	476
Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DUPY-303	492
Tabelle 4-197 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Citron 2005	508
Tabelle 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie van Rijssen 2006	522

Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie Ullah 2009 533

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 2: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo	86
Abbildung 3: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo	87
Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach 1 Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo	90
Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach der letzten Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo	90
Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach der letzten Injektion (ohne DUPY-303) aus RCT; Xiapex versus Placebo	90
Abbildung 7: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach 1 Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo	91
Abbildung 8: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach der letzten Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo	92
Abbildung 9: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach der letzten Injektion (ohne DUPY-303) aus RCT; Xiapex versus Placebo	92
Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach 1 Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo	95
Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo	96
Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach 1 Injektion aus RCT (ohne DUPY-303); Xiapex versus Placebo	96
Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion (ohne Studie DUPY-303) aus RCT; Xiapex versus Placebo	96
Abbildung 14: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwerte) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach 1 Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo	97
Abbildung 15: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwerte) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo	97
Abbildung 16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex versus Placebo	99
Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Xiapex versus Placebo	103

Abbildung 18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Xiapex versus Placebo	103
Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Xiapex versus Placebo	105
Abbildung 20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Xiapex versus Placebo	106
Abbildung 21: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT; Xiapex versus Placebo	111
Abbildung 22: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT; Xiapex versus Placebo	112
Abbildung 23: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT; Xiapex versus Placebo (ohne DUPY-303).....	113
Abbildung 24: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT; Xiapex versus Placebo	116
Abbildung 25: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT; Xiapex versus Placebo	117
Abbildung 26: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Xiapex versus Placebo	119
Abbildung 27: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Xiapex versus Placebo	119
Abbildung 28: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo	121
Abbildung 29: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo	122
Abbildung 30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo.....	125
Abbildung 31: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo.....	126
Abbildung 32: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium, aus RCT; Xiapex versus Placebo	128
Abbildung 33: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium (I+II versus III+IV), aus RCT; Xiapex versus Placebo..	129
Abbildung 34: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo	131
Abbildung 35: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo.....	131
Abbildung 36: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo	132

Abbildung 37: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo	132
Abbildung 38: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT; Xiapex versus Placebo	135
Abbildung 39: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT; Xiapex versus Placebo	136
Abbildung 40: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Xiapex versus Placebo.....	138
Abbildung 41: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Xiapex versus Placebo	138
Abbildung 42: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo	140
Abbildung 43: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo (ohne DUPY-303).....	140
Abbildung 44: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo	141
Abbildung 45: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo	144
Abbildung 46: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo	145
Abbildung 47: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo.....	147
Abbildung 48: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo.....	148
Abbildung 49: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo	148
Abbildung 50: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo.....	149
Abbildung 51: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT; Xiapex versus Placebo	152

Abbildung 52: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT; Xiapex versus Placebo	153
Abbildung 53: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Xiapex versus Placebo.....	155
Abbildung 54: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Xiapex versus Placebo	155
Abbildung 55: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo	157
Abbildung 56: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo	157
Abbildung 57: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo	159
Abbildung 58: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo.....	160
Abbildung 59: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium, aus RCT; Xiapex versus Placebo	161
Abbildung 60: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium, aus RCT; Xiapex versus Placebo	162
Abbildung 61: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium, aus RCT; Xiapex versus Placebo (Fixed-Effect-Modell).....	163
Abbildung 62: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium (I+II versus III+IV), aus RCT; Xiapex versus Placebo.....	164
Abbildung 63: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	171
Abbildung 64: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für weitere Untersuchungen.....	212
Abbildung 65 (Anhang): Flussdiagramm AUX-CC-857.....	325
Abbildung 66 (Anhang): Flussdiagramm AUX-CC-859.....	329
Abbildung 67 (Anhang): Flussdiagramm DUPY-101	334
Abbildung 68 (Anhang): Flussdiagramm DUPY-202	338
Abbildung 69 (Anhang): Flussdiagramm DUPY-303	342

Abbildung 70 (Anhang): Flussdiagramm Citron et al., 2005.....	347
Abbildung 71 (Anhang): Flussdiagramm Ullah et al., 2009.....	352
Abbildung 72 (Anhang): Flussdiagramm van Rijssen et al., 2006.....	359
Abbildung 73 (Anhang): Flussdiagramm DUPY-404.....	368
Abbildung 74 (Anhang): Flussdiagramm Abe et al., 2004.....	371
Abbildung 75 (Anhang): Flussdiagramm Ali et al., 2006.....	374
Abbildung 76 (Anhang): Flussdiagramm Anwar et al., 2009.....	377
Abbildung 77 (Anhang): Flussdiagramm Citron et al., 1998.....	380
Abbildung 78 (Anhang): Flussdiagramm Coert et al., 2006.....	383
Abbildung 79 (Anhang): Flussdiagramm Cools et al., 1994.....	386
Abbildung 80 (Anhang): Flussdiagramm Denkler, 2005.....	389
Abbildung 81 (Anhang): Flussdiagramm Foucher et al., 1995.....	393
Abbildung 82 (Anhang): Flussdiagramm Mäkelä et al., 1991.....	399
Abbildung 83 (Anhang): Flussdiagramm Mavrogenis et al., 2009.....	402
Abbildung 84 (Anhang): Flussdiagramm Misra et al., 2007.....	405
Abbildung 85 (Anhang): Flussdiagramm Sennwald et al., 1990.....	409
Abbildung 86 (Anhang): Flussdiagramm Shaw et al., 1996.....	412
Abbildung 87 (Anhang): Flussdiagramm Stahl et al., 2008.....	415
Abbildung 88 (Anhang): Flussdiagramm Vigroux et al., 1992.....	418
Abbildung 89 (Anhang): Flussdiagramm Weinzweig et al., 1996.....	421

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
AMG	Arzneimittelgesetz
ASSH	American Society for Surgery of the Hand
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSSH	British Society for Surgery of the Hand
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRPS	Complex regional pain syndrome (sympathische Reflexdystrophie/Morbus Sudeck)
DASH	Disabilities of Arm, Shoulder and Hand
DIP	Distales Phalangealgelenk (Endgelenk)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
FEM	Fixed Effect Model
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTR	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISDD	International Symposium on Dupuytren Diseases
ITT	Intention to Treat
IVRS	Integrated Voice Response System (sprachgesteuerte Kommunikation mit einem Computersystem per Telefon)
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MP-Gelenk	Metacarpophalangealgelenk (Grundgelenk)

Abkürzung	Bedeutung
MSS	Muskuloskelettsyndrom
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
OLG	Oberlandesgericht
OR	Odds Ratio
PIP-Gelenk	Proximales Phalangealgelenk (Mittelgelenk)
PGAS	Patient Global Assessment on Treatment Satisfaction
PPS	Per Protocol Set
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Random Effects Model
ROM	Range of Motion
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGA	Subject Global Assessment
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TPED	Total Passive Extension Deficit
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.4.1)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Xiapex (Collagenase aus *Clostridium histolyticum*) ist die weltweit erste zugelassene medikamentöse Therapieoption zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. Durch den innovativen Wirkmechanismus werden die Dupuytren'schen Stränge enzymatisch gespalten, und die Funktionsfähigkeit der Finger und der Hand wiederhergestellt.

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Xiapex zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte bewertet werden.

Die Bewertung im vorliegenden Dossier verfolgt 2 Ziele:

1. Darstellung des medizinischen Nutzens von Xiapex im Vergleich zu Placebo mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und Quantifizierung desselben in einer Meta-Analyse.
2. Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Xiapex im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Indikationsgebiet, d. h. zur partiellen Fasziektomie.

Die zu bewertende Intervention ist die Injektion von Collagenase aus *Clostridium histolyticum* (Handelsname: Xiapex®) in der zulassungsrelevanten Dosierung (10.000 Units AA4500, äquivalent zu 0,58 mg) bei Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur.

Die im Indikationsgebiet zweckmäßige Vergleichstherapie ist die partielle Fasziektomie (Modul 3, Abschnitt 3.1.2). In die Bewertung eingeschlossen wurden Studien, die eine partielle, subtotal oder limitierte Fasziektomie beschreiben. Ausgeschlossen wurden Studien, die ausschließlich andere Fasziektomietechniken, wie beispielsweise radikale oder totale Fasziektomie oder Dermofasziektomie beschreiben.

Die Bewertung erfolgte anhand der in der Indikation als patientenrelevant betrachteten Endpunkte:

- Klinischer Erfolg, definiert als Reduzierung der Kontraktur in den behandelten Gelenken auf 5° oder weniger, d. h. bis hin zur weitgehenden Streckung
- Veränderung des Bewegungsradius (*Range of Motion*, ROM)
- Veränderung der Kontraktur
- Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung (*Subject Global Assessment*)

- Unerwünschte Ereignisse, definiert als Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Gesamtraten therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Rezidivrate

Als Studientypen sollten in allererster Linie direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCT) herangezogen werden, da diese die höchste Ergebnissicherheit bieten. Wenn direkte Vergleichsstudien fehlen, muss auf einen adjustierten indirekten Vergleich von RCT auf Basis eines gemeinsamen Brückenkomparators zurückgegriffen werden. Alle im klinischen Entwicklungsprogramm vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten RCT mit Xiapex sind in Absprache mit den Zulassungsbehörden placebokontrolliert (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2009). Wie die systematische Literaturrecherche zeigte, liegen keine placebokontrollierten RCT mit partieller Fasziektomie vor, da diese aufgrund der hohen Invasivität eines handchirurgischen Eingriffs ethisch problematisch erscheinen.

Demnach können weder direkte Vergleiche mit partieller Fasziektomie als Vergleichstherapie noch adjustierte indirekte Vergleiche auf der Basis von RCT zum Nachweis des Zusatznutzens von Xiapex herangezogen werden. Um dennoch den vorhandenen Zusatznutzen gegenüber der partiellen Fasziektomie darzustellen, müssen beide Behandlungsmethoden deskriptiv gegenübergestellt werden.

Als Basis dieser deskriptiven Gegenüberstellung dient eine bereits vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geforderte systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 4.3.2.1.1.2), anhand derer die Ergebnisse von Xiapex mit denen der partielle Fasziektomie verglichen werden können (Crean und Maguire, 2009). Es soll so die gesamte verfügbare Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie transparent dargestellt werden, um sie in Relation zum patientenrelevanten Nutzen von Xiapex zu setzen. Hierzu wurde zum einen aus Gründen der höheren Beweissicherheit und aufgrund der methodischen Stringenz und des höheren *Reporting Standards*, wenn möglich, nur auf RCT zurückgegriffen. Im Falle begrenzter oder nicht verfügbarer Daten aus RCT mit der zweckmäßigen (operativen) Vergleichstherapie wurden im Sinne der best verfügbaren Evidenz zum anderen auch Nachweise geringerer Evidenz berücksichtigt.

Datenquellen

Alle verfügbaren RCT zum zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden anhand einer umfassenden Informationsbeschaffung identifiziert (Abschnitt 4.2.3). Dies beinhaltete sowohl alle Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Abschnitte 4.3.1.1.1 und 4.3.2.1.1.1) als auch die Durchführung einer umfassenden Literaturrecherche (Abschnitte 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2) und die Suche in Studienregistern (Abschnitte 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1.3).

Für das zu bewertende Arzneimittel wurden 5 relevante RCT identifiziert, die die Datengrundlage für den Nachweis des Nutzens von Xiapex bildeten (Abschnitt 4.3.1.1.4). Für die zweckmäßige Vergleichstherapie partielle Fasziektomie wurden 3 relevante RCT identifiziert (Abschnitt 4.3.2.1.1.4)

Für die patientenrelevanten Endpunkte „Rezidivrate“ und „Unerwünschte Ereignisse“ lagen keine oder nicht ausreichende Ergebnisse aus RCT vor. Aus diesem Grund wurden weitere Untersuchungen in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossen, d. h. Ergebnisse aus Nicht-RCT (Abschnitt 4.3.2.3). Eine separate Literaturrecherche identifizierte 20 relevante Publikationen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Resultate zu Rezidivrate und unerwünschten Ereignissen wurden deskriptiv den 2 relevanten Nicht-RCT mit Xiapex gegenübergestellt (Abschnitt 4.3.2.3.1).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Mithilfe prädefinierter Einschlusskriterien sollten Studien identifiziert werden, die für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Xiapex gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie relevant sind (Abschnitt 4.2.2). Relevante Studien mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittel Xiapex

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur
Intervention (I)	Prüfintervention: Behandlung mit Collagenase <i>Clostridium histolyticum</i> in der Dosis 0,58 mg (10.000 U)
Kontrollgruppe (C)	medikamentöse Scheinbehandlung (Placebo), oder nicht medikamentöse Standardtherapie (partielle Fasziektomie), oder potentieller Brückenkomparator (aktiver Komparator)
Endpunkte (O)	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Klinischer Erfolg, definiert als Reduzierung der Kontraktur in den behandelten Gelenken auf 5° oder weniger (d. h. bis hin zur weitgehenden Streckung) • Veränderung des Bewegungsradius – <i>Range of Motion</i> (ROM) • Veränderung der Kontraktur • Zufriedenheit der Patienten • Unerwünschte Ereignisse, definiert als Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse • Rezidivrate
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien
Studiendauer	keine Einschränkung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen. Um die Ergebnisliste auf Publikationen mit aktueller Relevanz zu beschränken, wurden ausschließlich Daten der letzten 20 Jahre (Publikation nach 1990) berücksichtigt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung erfolgte in 2 Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien. Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde mithilfe von 2 unabhängigen Reviewern vorgenommen. Bei der Bewertung des Verzerrungspotential jeder der eingeschlossenen Studien wurden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte entsprechend der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Bewertung des Nutzens von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 untersucht (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), 2011). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT.

Die in die Bewertung einfließenden Studien wurden gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements für RCT bzw. STROBE-Statements für Nicht-RCT beschrieben. Die

Studienpopulationen wurden anhand demographischer Daten (Alter, Geschlecht), Charakteristika der Dupuytren'schen Kontraktur (Kontraktur bei Eintritt in die Studie), eventuell durchgeführte Vorbehandlungen und durch die Zahl der Studienabbrecher (mit Gründen für den Studienabbruch) beschrieben.

Alle in der Nutzen- bzw. Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits einen für den Patienten spürbaren Erfolg messen und andererseits die Wiederherstellung der Funktionalität oder die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz beschreiben und damit umfassend den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegeln.

Einzelstudien, die hinreichend ähnlich bzgl. Fragestellung und Design und deren zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen waren, wurden mittels einer Meta-Analyse mit der Software *Review Manager* (RevMan, Version 5) analysiert. Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus *Intention-to-treat* (ITT) Analysen kombiniert. Alle Meta-Analysen basierten auf einem Modell mit zufälligen Effekten (*Random Effects Model*, REM); Modelle mit festen Effekten (*Fixed Effect Model*, FEM) wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen verwendet. Zur Interpretation der Resultate der Meta-Analyse wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, konnten diese, wenn möglich, aus Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des *Odds Ratio* (OR) zusammengefasst. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen berechnet. Zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden wurden zusätzlich standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' *g*) berechnet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurde neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des Konfidenzintervalls (KI) in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen, verlangt man, dass das Konfidenzintervall vollständig auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegen muss (Lange et al., 2010). Resultate wurden als *Forest Plots* dargestellt. Statistische Heterogenität wurde mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstest (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 -Statistik quantifiziert (Higgins et al., 2003). Wegen der geringen *Power* des Tests wurde ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet, um statistische Heterogenität festzustellen. Für die I^2 -Statistik galten die im Cochrane Handbuch beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (The Cochrane Collaboration, 2008). War die statistische Heterogenität gemäß IQWiG-Methoden (Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011) nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,2$ (Heterogenitätstest), so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Waren Gesamtschätzer aufgrund heterogener Studienlage und nicht gleichgerichteter Effekte nicht interpretierbar, so wurden sie nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens 2 dieser Studien (Gesamtgewicht mindestens 80%) wurde der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Heterogenität wurde in solchen Fällen kritisch

diskutiert und mögliche Ursachen der Heterogenität mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Xiapex wurde in einer Meta-Analyse von 5 RCT im Verhältnis zu einer Placebo-Kontrollgruppe ermittelt (Abschnitt 4.3.1.3). Unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit der Daten der Evidenzstufe Ia ist für alle untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo belegt. Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Rate der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigen keinen Beleg für einen Schaden von Xiapex gegenüber Placebo. Nach der Durchführung der Meta-Analysen lässt sich innerhalb der Zielpopulation keine zusätzliche Patientengruppe identifizieren, die einen besonderen therapeutischen Zusatznutzen aufweist. Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Schwere der Erkrankung in RCT mit Xiapex zeigen, dass der Nutzen der Xiapex-Behandlung über alle untersuchten Patientengruppen hinweg der Placebo-Behandlung überlegen ist und konsistente Effekte erzielt. Variierende Effekte für die einzelnen Gelenktypen basieren auf quantitativen, nicht aber auf qualitativen Interaktionen.

Der medizinische Zusatznutzen von Xiapex wurde durch einen nicht adjustierten indirekten Vergleich in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet.

Nach Xiapex-Behandlung erreichten 76% der behandelten Metacarpophalangeal (MP)-Gelenke und 42,3% der behandelten proximalen Phalangeal (PIP)-Gelenke einen **klinischen Erfolg**. Insgesamt wurden 63,1% der Gelenke erfolgreich bis zu einer Streckung von $<5^\circ$ behandelt. Für die partielle Fasziektomie sind nur beschränkt Daten zum Klinischen Erfolg verfügbar. Einzig Citron et al., 2005 beschreiben, dass 97,0% bzw. 95,7% der operierten Patienten eine vollständige Korrektur während der Operation nach entweder Z-Plastik oder Y-V-Plastik hatten. Die Erhebung dieses Endpunktes nach partieller Fasziektomie bei Citron et al., 2005 erfolgt allerdings nicht wie bei Xiapex nach einer definierten Rekonvaleszenz, sondern während der Operation. Die genaue Operationalisierung geht aus den verfügbaren Informationen nicht hervor; wahrscheinlich dient die Messung der passiven Streckung eines anästhesierten Fingers der intraoperativen Entscheidung für weitere operative Möglichkeiten, die Fingerstreckung zu verbessern, durch beispielsweise eine Kapsulotomie oder Ausdehnung der Fasziektomie. Unter Berücksichtigung der beschränkten Aussagekraft des nicht adjustierten Vergleichs und der unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunktes ist der Zusatznutzen für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nicht quantifizierbar.

Die **Veränderung des Bewegungsradius** nach Xiapex-Behandlung betrug $40,5^\circ$ im MP-Gelenk und $29,8^\circ$ im PIP-Gelenk. Die entsprechenden Ausgangswerte lagen bei $42,2^\circ$ bzw. $44,9^\circ$. Insgesamt verbesserte sich der Bewegungsradius nach einer Xiapex-Behandlung um $36,5^\circ$ bei einem mittleren Ausgangswert von $43,2^\circ$. Damit betrug der Bewegungsradius nach der Behandlung $83,1^\circ$ im MP-Gelenk, $74,3^\circ$ im PIP-Gelenk und insgesamt $79,8^\circ$. Nach partieller Fasziektomie berichteten Ullah et al., 2009 Ergebnisse zur Veränderung des

Bewegungsradius nur für das PIP-Gelenk unabhängig von der Art der Fasziektomie. Vor der Behandlung betrug der mittlere Bewegungsradius aller Patienten [Min; Max] 34,6° [1-80°], nach der Behandlung 65° [2-98°]. Die Patienten hatten vor der Behandlung eine geringere Kontraktur im PIP-Gelenk als die in die Xiapex-Studien eingeschlossenen Patienten. Trotz Anwendung der sehr radikalen Dermofasziektomie bei 39 der 79 betrachteten Patienten und geringerer Ausgangskontraktur des PIP-Gelenks lag der Bewegungsradius nach partieller Fasziektomie mit 65° unter dem durch Xiapex erreichten Ergebnis mit 74,3° im PIP-Gelenk.

Angesichts der begrenzten Aussagekraft eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs ist für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ der Zusatznutzen von Xiapex gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht aussagekräftig zu bewerten. Es findet sich allerdings ein Anhaltspunkt auf die Gleichwertigkeit beider Behandlungen.

Die relative **Veränderung der Kontraktur** durch die Xiapex-Behandlung lag bei 87,3% im MP-Gelenk, bei 66,3% im PIP-Gelenk und insgesamt bei 79,2%. Nach partieller Fasziektomie berichteten van Rijssen et al., 2006 eine relative Veränderung der Kontraktur eine Woche nach partieller Fasziektomie von 83% im MP-Gelenk, 53% im PIP-Gelenk und insgesamt 73%. Nach 6 Wochen betrug die relative Veränderung der Kontraktur 87% im MP-Gelenk, 49% im PIP-Gelenk und insgesamt 79%. Die relative Veränderung der Kontraktur ist infolge beider Interventionen annähernd gleich. Absolut betrachtet sank die Veränderung der Kontraktur durch die Xiapex-Behandlung von durchschnittlich 50,7° vor der Behandlung auf durchschnittlich 13,0° nach der Behandlung. Citron et al., 2005 berichten eine durchschnittliche postoperative Kontraktur von 56° bzw. 57°, die sich im Durchschnitt auf 25° bzw. 24° nach Y-V-Plastik bzw. Z-Plastik verbesserte. Es kann davon ausgegangen werden, dass durch die Xiapex-Behandlung eine Verbesserung der Kontraktur mindestens im gleichen Ausmaß wie durch die partielle Fasziektomie erreicht werden kann. Zwar berichten Ullah et al., 2005 eine durchschnittliche Kontraktur von 6,3° im PIP-Gelenk, allerdings ist nichts über die Ausgangskontraktur bekannt, sodass keine Aussagen zur Veränderung der Kontraktur möglich sind.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisunsicherheit eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs und der Evidenzlage kann ein Anhaltspunkt dafür abgeleitet werden, dass Xiapex eine mindestens gleichartige Veränderung der Kontraktur wie die partielle Fasziektomie erreichen kann.

Die Meta-Analyse der Studien mit Xiapex zur **Zufriedenheit der Patienten** (Anteil der Patienten, die „sehr zufrieden“ oder „ziemlich zufrieden“ mit der Therapie waren), erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Xiapex (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 10,92 [6,60; 18,08]). Im Vergleich dazu beschrieben van Rijssen et al., 2006 die Erfassung der Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung über eine Fragebogen von 0 (nein/sehr negativ) bis 10 (ja/sehr positiv). Allerdings beschränkt sich die Darstellung der Ergebnisse zur Zufriedenheit auf Aussagen, die keine Quantifizierung der Zufriedenheit der Patienten zulässt. Unter Berücksichtigung der fehlenden Ergebnisse aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie kann der Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes „Zufriedenheit der Patienten“ nicht quantifiziert werden.

Für den Endpunkt **unerwünschte Ereignisse** wurde, um ein umfassenderes Bild der bei der partiellen Fasziektomie typischerweise auftretenden Ereignisse zu geben, auch auf Daten aus Nicht-RCT zurückgegriffen, obwohl die Evidenz solcher Untersuchungen geringer ist. Nach Xiapex-Behandlung treten Nebenwirkungen auf, die typischerweise mit einer Injektion assoziiert sind. In >25% der Patienten wurden am häufigsten periphere Ödeme (75,3%), Schmerzen an der Injektionsstelle (51,1%), Hämorrhagie (32,2%), Ekchymose (31,3%), Schmerzen in den Extremitäten (28,8%) und Schmerz-/Druckempfindlichkeit (26,1%) als therapiebezogene unerwünschte Ereignisse beobachtet. Insgesamt erlitten 11 von 332 Patienten (3,3%) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Bei 4 dieser 11 Patienten beurteilte der Prüfarzt den ursächlichen Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit Xiapex als zumindest möglich.

Im Vergleich zur Xiapex-Behandlung unterliegt die Dokumentation unerwünschter Ereignisse bei Operationen keinen allgemein verbindlichen Regularien. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der Methodik einer invasiven handchirurgischen Maßnahme in jedem Fall mit Schmerzen, Schwellungen, Rötungen und im Verlauf der Wundheilung mit Narbenbildung und dadurch verursachter Empfindungsstörungen zu rechnen ist, auch wenn diese unerwünschten Ereignisse in der Regel nicht dokumentiert werden.

In den identifizierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie wurden sympathische Reflexdystrophie/Morbus Sudeck (CRPS; 1,8–38,5% der Patienten), Empfindungsstörungen (1,0–25,0% der Patienten) und Schmerzen (2,4–20, 44% der Patienten) am häufigsten dokumentiert. Im schlimmsten Fall führen peri- oder postoperative Komplikationen zum vollständigen Verlust des operierten Fingers. Bei 0,8–8,9% der Patienten musste aufgrund von Komplikationen wie Dysästhesie (Sennwald, 1990), Gefäßverletzung oder Misserfolg der Operation (Vigroux und Valentin, 1992, Coert et al., 2006) eine Fingeramputation durchgeführt werden. Demgegenüber erlitt nur 1 Patient (0,3%) CRPS nach Xiapex-Injektion. Die typischerweise peri- und postoperativ auftretenden Komplikationen „Infektionen“ (1,0–15,1%), „Arterien-“ (0,8–10,2%), und „Nervenverletzung“ (1,6–8,8%) wurden bei Xiapex-Behandlung nicht beobachtet; das Auftreten von Schmerzen (2,4–20,4%), Hämatomen (1,3–13,0%), Hautschäden (0,8–9,2%) sowie Neurapraxie (0,4–25,0%) können durch die Behandlung mit Xiapex weitgehend vermieden werden und wurden nur in Einzelfällen beobachtet. Darüber hinaus wurden keine operationsassoziierten Probleme während der Rekonvaleszenz wie Wundheilung und Narbenbildung nach Xiapex-Injektion beobachtet. Auch das mögliche Auftreten von Sehnenrupturen nach partieller Fasziektomie (3,6%) wurde nach Xiapex-Injektion nur im Einzelfall beobachtet (0,7%).

Auf medizinischer Basis, d. h. unter Berücksichtigung der Invasivität der partiellen Fasziektomie, der damit zwangsläufig verursachten Gewebsschädigungen und ihrer einhergehenden Risiken und Komplikationen, lässt sich trotz der geringen Aussagekraft der Nachweise hinsichtlich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ ein Zusatznutzen von Xiapex ableiten.

Zwar wurde in 2 RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Endpunkt **Rezidivrate** operationalisiert (Abschnitt 4.3.2.1.3.6); in der Regel werden über Jahre erhobene Daten in Form von Extensionsstudien oder *Follow-up*-Studien erhoben. Es wurde daher eine separate Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex und Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie durchgeführt, die Daten zur Rezidivrate identifizieren sollte (Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Alle Daten zur Rezidivrate – ungeachtet ob aus RCT oder Nicht-RCT wurden zusammen als weitere Untersuchung in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 dargestellt.

Nach 3 Jahren wurde in Studien mit Xiapex eine Rezidivrate von 34,8% beobachtet, d. h. Patienten entwickelten eine erneute Kontraktur von >20°. Rezidivraten nach 2 bzw. 3 Jahren waren mit 21,7% (nach im Mittel 2,5 Jahren (Stahl und Calif, 2008)) bzw. 38,9% (nach im Mittel 3,3 Jahren (Foucher et al., 1995)) vergleichbar zu den in Studie AUX-CC-860 berichteten Raten. (Ullah et al., 2009) berichten eine vergleichbar geringe Rate von 12,2% innerhalb von 3 Jahren, allerdings wurden hier Patienten mit einbezogen, die mittels der radikaleren Dermofasziektomie behandelt wurden, die nicht als Vergleichstherapie betrachtet wird. Der Beobachtungszeitraum war für Studien mit partieller Fasziektomie insgesamt länger (bis zu 22 Jahre) als für Studien mit Xiapex, jedoch trat ein Großteil der Rezidive innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre nach Operation auf.

Die Heterogenität der Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie resultiert aus der nicht einheitlichen Definition des betrachteten Endpunktes. Unter Berücksichtigung der geringen Aussagekraft der Nachweise und der Heterogenität der Ergebnisse bei Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der Zusatznutzen von Xiapex für den Endpunkt „Rezidivrate“ nicht quantifizierbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In diesem Dossier wurde der Nutzen von Xiapex basierend auf einer umfassenden Meta-Analyse aller klinischen Phase II/III RCT dargelegt und damit die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörden mit Methoden der evidenzbasierten Medizin untermauert. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt.

Der Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo wurde in einer Meta-Analyse patientenrelevanter Endpunkte belegt und quantifiziert. Alle 5 in die Meta-Analyse eingeschlossenen Xiapex-Studien sind doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien. Sie entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib und haben somit hohe Validität und Aussagekraft.

Wie in Abschnitt 4.4.1 näher erläutert, beruht die Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Xiapex bei der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur auf dem Vergleich zweier gänzlich unterschiedlicher Behandlungsformen: Die in klinischen Studien protokollgemäß untersuchte medikamentöse Therapie mit Xiapex wird mit der partiellen Fasziektomie verglichen. Inhalte und Durchführung der partiellen Fasziektomie sind jedoch nicht standardisiert und variieren

erheblich in Abhängigkeit vom Operateur. Zur Herstellung eines sinnvollen Näherungsvergleiches zwischen Xiapex und Operation wurde bei der Abgrenzung der partiellen Fasziektomie von anderen Operationsformen auf das Vorliegen des gemeinsamen Merkmals der partiellen Fasziektomie abgestellt: die operative Entfernung von kontrakturverursachenden Collagensträngen, sowie eines Teils der makroskopisch unauffälligen Aponeurose bei Patienten mit Dupuytren'scher Krankheit. Dieses Vorgehen entspricht dem chirurgischen Klinik und der wissenschaftlichen Literatur. Ein hinreichend homogenes Therapieschema lässt sich hierdurch jedoch nicht abgrenzen.

Die Fasziektomie ist, historisch gesehen, ein alter Behandlungsansatz. Da sie sich bereits als Standardverfahren etablierte, bevor die Methodik der RCT als Goldstandard der klinischen Prüfung einer medizinischen Intervention entwickelt wurde, gibt es kaum RCT, die den patientenrelevanten Nutzen des Verfahrens untersuchen. Placebokontrollierte Studien erscheinen im Kontext eines etablierten chirurgischen Verfahrens ohne Alternativtherapie als ethisch nicht vertretbar (McCulloch et al., 2002) (Macklin, 1999).

Da Prüfungen chirurgischer Eingriffe keinen definierten Regularien oder Standards unterliegen und die Qualität der verfügbaren Veröffentlichungen oft nur gering ist, war das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie auf Endpunktebene hoch. Das Einbeziehen nicht randomisierter Studien oder nicht vergleichender Studien in die Nutzenbewertung war jedoch notwendig, um überhaupt Aussagen zum Stellenwert einer chirurgischen therapeutischen Intervention treffen zu können. Solche Studien können allerdings wegen der ihnen immanenten höheren Ergebnisunsicherheit allenfalls Hinweise auf einen Nutzen liefern.

Der nicht adjustierte indirekte Vergleich gilt als nicht adäquate Methodik im Rahmen der Nutzenbewertung, war aber angesichts der vorhandenen Datenlage die einzige Möglichkeit, Aussagen über den Stellenwert beider Interventionen machen zu können. Der durchgeführte nicht adjustierte indirekte Vergleich war aufgrund des hohen Verzerrungspotentials bei Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eher zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzerrt. Daten zu patientenrelevanten Parametern, die die Wirksamkeit der Behandlung widerspiegeln, wurden deskriptiv anhand der 3 RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citron und Nunez, 2005) (Ullah et al., 2009) (van Rijssen et al., 2006) (Evidenzstufe IIb) den Daten zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex gegenübergestellt. Die Aussagekraft der erbrachten Nachweise für den Zusatznutzen von Xiapex ist als niedrig einzustufen, da sowohl direkt vergleichende Studien, als auch geeignete Studien, um indirekte Vergleiche durchführen zu können, fehlen.

Um überhaupt Aussagen zum Stellenwert der medikamentösen im Vergleich zur chirurgischen Intervention treffen zu können, musste auf eine deskriptive Gegenüberstellung – also einen nicht adjustierten indirekten Vergleich – zurückgegriffen werden, eine Methodik, die im Kontext der Nutzenbewertung als nicht adäquat eingestuft wird. Es wurde mithilfe dieses nicht adjustierten indirekten Vergleichs festgestellt, dass es keine Hinweise oder Belege für eine Unterlegenheit von Xiapex bezüglich der Wirksamkeitsparameter gibt, um dann im studienübergreifenden Kontext den Zusatznutzen von Xiapex zu quantifizieren.

Die im vorliegenden Dossier betrachteten Interventionen beschreiben 2 methodisch grundsätzlich unterschiedliche Verfahren zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. Die Verfahrensordnung des G-BA sieht für die Nutzenbewertung grundsätzlich auch Vergleiche zwischen medikamentösen und nicht-medikamentösen Interventionen vor. Praktisch jedoch ist die Umsetzung eines solchen Vergleiches innerhalb der Strukturvorgaben des Dossiers nicht erbringbar. Erschwert wird dies in diesem konkreten Fall durch die grundsätzlichen Unterschiede medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen, der Divergenz der Therapiebewertungen (z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gegenüber Komplikationen) sowie durch unterschiedliche Evidenzgrade der verfügbaren Studien. Die Ergebnisse zu beiden Interventionen wurden auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz deskriptiv gegenübergestellt.

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

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

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Bewertung des Zusatznutzens von Xiapex basiert auf der Gegenüberstellung des existierenden Wissens zu beiden Interventionen sowie auf einem nicht adjustierten indirekten Vergleich. Studien, die einen aussagekräftigeren Vergleich hätten ermöglichen können, nämlich einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich, sind nicht vorhanden. Die gewählte Methodik stellt somit die einzige Möglichkeit dar, Aussagen über den Stellenwert beider Interventionen zu machen.

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

Auf medizinischer Basis, d. h. unter Berücksichtigung der Invasivität der partiellen Fasziektomie und der damit einhergehenden Risiken und Komplikationen, lässt sich hinsichtlich der Sicherheit mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Zusatznutzen von Xiapex ableiten, da eine Injektion weniger Schmerzen, Komplikationen und/oder Narbenbildungen verursacht und die Risiken und Gefahren einer partiellen Fasziektomie ausschließt. Diese Feststellung bedarf keiner klinischen Überprüfung, sondern ergibt sich rein aus der unterschiedlichen Invasivität beider Interventionen (Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Nach der Durchführung von Meta-Analysen getrennt nach Subgruppen lässt sich neben der Zielpopulation keine zusätzliche Patientengruppe identifizieren, die einen besonderen therapeutischen Zusatznutzen aufweist. Die Meta-Analysen belegen den Nutzen von Xiapex im gesamten zugelassenen Patientenpool der Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur. Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Schwere der Erkrankung in RCT mit Xiapex zeigen, dass der Nutzen der Xiapex-Behandlung über alle untersuchten Patientengruppen hinweg der Placebo-Behandlung überlegen ist und konsistente Effekte erzielt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie konnten aufgrund fehlender Daten auf Patientenebene keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. In der gesamten Literatur (Abschnitt 4.3.2.1.1.2) konnte nur eine einzige Publikation identifiziert werden, deren Ergebnisse für zumindest einen Endpunkt nach Subgruppen gemäß Tubiana-Klassifikation der Schwere der Erkrankung dargestellt waren. Van Rijssen et al., 2006 haben bei Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur das postoperative *total passive extension deficit* (TPED), also die passive Restkontraktur in Anhängigkeit vom präoperativen Tubiana-Stadium analysiert und gegen den Erfolg der im Indikationsgebiet alternativ verwendeten perkutanen Nadelfasziotomie verglichen. Über alle Stadien hinweg schneidet die partielle Fasziektomie besser ab, wobei für das Stadium IV aufgrund der geringen Patientenzahlen kaum Aussagen getroffen werden können.

Post hoc wurden Subgruppenanalysen gemäß Tubiana-Stadium auch für RCT mit Xiapex durchgeführt, und den Daten zur partiellen Fasziektomie gegenübergestellt. In der qualitativen Gegenüberstellung zeigt sich für alle Interventionen (Xiapex, partielle Fasziektomie und perkutane Nadelfasziotomie) ein Trend zu einem besseren Behandlungserfolg gemessen an der prozentualen Veränderung der Kontraktur in niedrigeren Krankheitsstadien. Das bestätigt den in der Literatur berichteten besseren Therapieerfolge bei geringerer Krankheitsschwere (Crean und Maguire, 2009). Die Gegenüberstellung gibt einen Hinweis auf die Gleichwertigkeit der Interventionen unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Es gibt keinen Hinweis auf einen Unterschied des Behandlungserfolgs in Abhängigkeit der Tubiana-Einteilung zwischen den Interventionen.

Der G-BA empfiehlt in seiner Beratung vom 11. April 2011 die Stratifizierung der Patientenpopulation in Abhängigkeit vom Stadium der Dupuytren'schen Kontraktur nach Tubiana (Johnsson und Welke, 2011). Demzufolge seien Patienten im Tubiana-Stadium I/II als Patienten mit geringer Krankheitsschwere und Patienten im Stadium III/IV als Patienten mit höherer Krankheitsschwere zu kategorisieren. Der G-BA legt in seiner Beratung als

zweckmäßige Vergleichstherapie in den Stadien I/II die Anwendung der perkutanen Nadelfasziotomie, in den Stadien III/IV die partielle Fasziektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Wie bereits in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 dargelegt, stimmt der pharmazeutische Unternehmer mit dieser Unterteilung aus medizinischen und rechtlichen Gründen nicht überein. Aus der nach G-BA-Empfehlung durchgeführten Subgruppenanalyse anhand der Tubiana-Stadien wird ersichtlich, dass eine derartige Unterteilung keinen Rückschluss auf die perkutane Nadelfasziotomie in den Stadien I/II zulässt. Eine derartige Stratifizierung scheint sowohl aus medizinischer als auch aus evidenzbasierter wissenschaftlicher Sicht nicht sinnvoll. Dennoch wurden die verfügbaren Daten zu Xiapex entsprechend dieser Vorgaben analysiert und den Daten zur perkutanen Nadelfasziotomie bzw. zur partiellen Fasziektomie gegenübergestellt, um eventuelle Behandlungseffekte zu berücksichtigen. Vergleicht man die Veränderung der Kontraktur nach der Xiapex-Behandlung mit dem *total passive extension deficit* (TPED) nach der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie anhand der Daten von van Rijssen et al. 2006, wird durch Xiapex in beiden Subgruppen ein besseres Ergebnis erzielt. Sowohl bei Patienten mit „geringer“ Krankheitsschwere im Stadium I/II erzielt die Xiapex-Injektion ein besseres Ergebnis als die vorgeschlagene Vergleichstherapie perkutane Nadelfasziotomie als auch bei Patienten mit „höherer“ Krankheitsschwere im Stadium III/IV im Vergleich zur partiellen Fasziektomie (Abschnitt 4.3.1.3.2.17).

Da für die Studien zur perkutanen Nadelfasziotomie nur Daten für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“, operationalisiert als TPED berichtet werden, können keine weiteren Analysen durchgeführt werden, die Aussagen zu den vom G-BA festgelegten Subgruppen liefern könnten. Die Patientenzahl der monozentrischen Studie zur Vergleichstherapie pro Tubiana-Subgruppe ist zu gering, um valide Aussagen treffen zu können.

Subgruppenanalysen nach Schwere der Erkrankung nach Tubiana-Stadium zeigen, dass der Zusatznutzen der Xiapex-Behandlung über alle untersuchten Patientengruppen hinweg der zweckmäßigen Vergleichstherapie überlegen ist und konsistente Effekte erzielt. Es sind keine Effektunterschiede in den untersuchten Subgruppen zu erkennen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Dupuytren'sche Kontrakturen resultieren aus einer krankhaft vermehrten Collagenbildung der Handinnenfläche (Palmaraponeurose), die zur Ausbildung Dupuytren'scher Stränge führen kann, welche aus dem Bereich der Mittelhand bis über die Fingergelenke (im Einzelnen das „Metacarpophalangeal“- oder Grundgelenk, MP-Gelenk; das „proximale Phalangeal“- oder Mittelgelenk, PIP-Gelenk; und das „distale Phalangealgelenk“ oder Endgelenk, DIP-Gelenk) verlaufen und schließlich eine Kontraktur eines oder mehrerer Finger verursachen. Die Anzahl der befallenen Finger und ihre Gesamt-Kontrakturgrade (über alle Fingergelenke) bestimmen das Ausmaß der Funktionseinschränkung einer Hand. Wie stark die einzelnen Fingergelenke (MP, PIP, DIP) beteiligt bzw. in Mitleidenschaft gezogen sind, variiert in Abhängigkeit vom Verlauf des Dupuytren'schen Stranges. Ihre relative Beteiligung ist für den Patienten letztlich ohne Belang. Seine Beschwerden sind Ergebnis der Gesamtkontraktur eines Fingerstrahls.

Xiapex (Collagenase aus *Clostridium histolyticum*) ist die weltweit erste zugelassene medikamentöse Therapieoption zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. Durch den innovativen Wirkmechanismus werden die Dupuytren'schen Stränge enzymatisch gespalten, und die Funktionsfähigkeit der Finger und der Hand wiederhergestellt.

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Xiapex zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte bewertet werden.

Die Bewertung im vorliegenden Dossier verfolgt 2 Ziele:

1. Darstellung des medizinischen Nutzens von Xiapex im Vergleich zu Placebo mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und Quantifizierung desselben in einer Meta-Analyse.
2. Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Xiapex im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Indikationsgebiet, d. h. zur partiellen Fasziektomie.

Populationen

Eingeschlossen werden Studien mit erwachsenen Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist die Injektion von Collagenase aus *Clostridium histolyticum* (Handelsname: Xiapex®) in der zulassungsrelevanten Dosierung (10.000 Units AA4500, äquivalent zu 0,58 mg) bei Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur.

Als Vergleichstherapie wurde a) eine medikamentöse Scheintherapie (Placebo) und b) die nicht medikamentöse Standardtherapie im Indikationsgebiet (partielle Fasziektomie) betrachtet.

Die Wahl der Vergleichstherapie partielle Fasziektomie wird in Modul 3, Abschnitt 3.1 ausführlich begründet. Eingeschlossen wurden Studien, die eine partielle, subtotale oder limitierte Fasziektomie beschreiben. Ausgeschlossen wurden Studien, die ausschließlich andere Fasziektomietechniken, wie beispielsweise radikale, totale oder segmentale Fasziektomie oder Dermofasziektomie beschreiben.

Alternative Behandlungsansätze, wie Bestrahlung, Vitamingaben oder Fasziotomie wurden nicht in die Bewertung einbezogen (Modul 3, Abschnitt 3.1).

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung werden folgende patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt:

- Klinischer Erfolg, definiert als Reduzierung der Kontraktur in den behandelten Gelenken auf 5° oder weniger, d. h. bis hin zur weitgehenden Streckung
- Veränderung des Bewegungsradius (*Range of Motion*, ROM)
- Veränderung der Kontraktur
- Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung (*Subject Global Assessment*)

- Unerwünschte Ereignisse, definiert als Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Rezidivrate

Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind, vorausgesetzt sie wurden methodisch adäquat und in der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention. Für die zu bewertende Intervention und die oben genannten Endpunkte ist eine Evaluation des Nutzens gegenüber Placebo im Rahmen von RCT möglich und praktisch durchführbar. Allerdings wurde Xiapex in allen kontrollierten Studien – in Absprache mit den Zulassungsbehörden – ausschließlich gegen Placebo getestet. Ein direkter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer RCT (oder einer Studie geringerer Beweissicherheit) ist somit ebenso wenig verfügbar wie der zu einer anderen aktiven Vergleichsintervention, die als Brückenkompator für einen indirekten Vergleich geeignet wäre.

Auch wenn keine direkten oder indirekten Vergleiche existieren oder durchführbar sind, so soll die verfügbare Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie transparent dargestellt werden, um sie in Relation zum Nutzen von Xiapex zu setzen. Hierzu wurde zum einen aus Gründen der höheren Beweissicherheit von RCT, aber auch aufgrund der methodischen Stringenz und des höheren *Reporting Standards*, wenn möglich, nur auf RCT zurückgegriffen. Im Falle begrenzter oder nicht verfügbarer Daten aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnten im Sinne der best verfügbaren Evidenz auch Nachweise geringerer Evidenz berücksichtigt werden, insbesondere auch nicht kontrollierte Studien. Eine Begründung dafür wird in Abschnitt 4.5.2. gegeben.

Auch im Falle, dass ausreichende Evidenz aus RCT vorhanden war, wurden Studien mit niedrigerer Beweissicherheit aus Gründen der Transparenz und zur Vervollständigung des Gesamtbildes im Rahmen des Nutzendossiers dargestellt. Diese wurden jedoch nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

In Deutschland und auch weltweit gibt es bisher keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. Im Rahmen eines *Scientific Advice Meetings* mit dem BfArM wurde als derzeitiger Behandlungsstandard die Operation benannt. Eine aktivkontrollierte Vergleichsstudie gegen den Behandlungsstandard Operation wurde jedoch als nicht durchführbar erachtet (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2009). Alle im klinischen Entwicklungsprogramm vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien zum Nachweis der Wirksamkeit Sicherheit von Xiapex sind dementsprechend Placebo kontrolliert

(Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Nutzen von Xiapex wird somit gemäß den Methoden und Strategien der evidenzbasierten Medizin anhand einer Meta-Analyse RCT dargestellt.

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Xiapex ist in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu quantifizieren. Wenn direkt vergleichende RCT fehlen, soll der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels anhand eines adjustierten indirekten Vergleiches nachgewiesen werden. Ein solcher Vergleich würde eine gemeinsame Vergleichsgruppe voraussetzen (Glenny et al., 2005), in diesem Fall also einen Placebo-Arm in Studien zur Operation. Wie die systematische Literaturrecherche zeigte (Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2, liegen keine placebokontrollierten RCT mit partieller Fasziektomie vor, da diese aufgrund der hohen Invasivität eines handchirurgischen Eingriffs ethisch problematisch erscheinen.

Aus den genannten Gründen können weder direkte Vergleiche mit der Vergleichsbehandlung noch adjustierte indirekte Vergleiche auf der Basis von RCT zum Nachweis des Zusatznutzens von Xiapex herangezogen werden. Um dennoch den vorhandenen Zusatznutzen gegenüber der partiellen Fasziektomie darzustellen, muss auf eine deskriptive Gegenüberstellung zurückgegriffen werden. Als Basis dieses deskriptiven Vergleichs dient eine bereits vom BfArM geforderte systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 4.3.2.1.1.2), anhand derer die Ergebnisse von Xiapex mit denen einer Operation, d. h. der partiellen Fasziektomie, verglichen werden können (Crean und Maguire, 2009). Es soll so die verfügbare Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie transparent dargestellt werden, um sie in Relation zum Nutzen von Xiapex zu setzen. Hierzu wurde aus Gründen der höheren Beweissicherheit, aufgrund der methodischen Stringenz und des höheren *Reporting Standards*, wenn möglich, nur auf RCT zurückgegriffen. Im Falle begrenzter oder nicht verfügbarer Daten aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden im Sinne der best verfügbaren Evidenz auch Nachweise geringerer Evidenz berücksichtigt. Eine Begründung dafür wird in Abschnitt 4.5.2 gegeben.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Studienpopulation.

Die zu betrachtende Patientenpopulation umfasst gemäß der Zulassung von Xiapex erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Injektion von Collagenase aus *Clostridium histolyticum* (Handelsname: Xiapex® / USA: Xiaflex®) in der zulassungsrelevanten Dosierung (10.000 Units AA4500, äquivalent zu 0,58 mg).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichsintervention ist die partielle Fasziektomie. Für den Fall, dass keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden können, muss auf einen indirekten Vergleich zurückgegriffen werden, der einen Brückenkomparator erfordert. Mögliche Brückenkomparatoren können Placebo oder eine andere gemeinsame aktive Intervention sein.

Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Xiapex wurden entsprechend der Indikation folgende patientenrelevante Endpunkt gewählt:

- Klinischer Erfolg, definiert als Reduzierung der Kontraktur in den behandelten Gelenken auf 5° oder weniger (d. h. bis hin zur weitgehenden Streckung)
- Veränderung des Bewegungsradius – *range of motion* (ROM)
- Veränderung der Kontraktur
- Zufriedenheit der Patienten
- Unerwünschte Ereignisse, definiert als Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
- Rezidivrate

Eine Begründung für die Wahl dieser Endpunkt wird in Kapitel 4.2.5.2 gegeben.

Studientypen

Für den Nachweis des medizinischen Nutzens von Xiapex sollen ausschließlich RCT herangezogen werden. RCT liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der

jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Hierbei gibt es weder Beschränkung hinsichtlich der klinischen Phase (Phase II oder III), noch Beschränkungen bzgl. der Anzahl der Injektionen.

Studiendauer

Eine Einschränkung bezüglich der Studiendauer gibt es nicht. Nebenwirkung oder Komplikationen treten meist als direkte Folge der Intervention ein, sodass eine Mindestdauer der Studie nicht nötig ist, um potentielle Nebenwirkungen der Behandlung dokumentieren zu können. Die Bewertung erfolgt ausschließlich anhand patientenrelevanter Endpunkte. Die Begründung für die Wahl der patientenrelevanten Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Alle prädefinierten Einschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens von Xiapex sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittel Xiapex

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur
Intervention (I)	Prüfintervention: Behandlung mit Collagenase <i>Clostridium histolyticum</i> in der Dosis 0,58 mg (10.000 U)
Kontrollgruppe (C)	medikamentöse Scheinbehandlung (Placebo), oder nicht medikamentöse Standardtherapie (partielle Fasziektomie), oder potentieller Brückenkomparator (aktiver Komparator)
Endpunkte (O)	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Klinischer Erfolg, definiert als Reduzierung der Kontraktur in den behandelten Gelenken auf 5° oder weniger (d. h. bis hin zur weitgehenden Streckung) • Veränderung des Bewegungsradius – <i>range of motion</i> (ROM) • Veränderung der Kontraktur • Zufriedenheit der Patienten • Unerwünschte Ereignisse, definiert als Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse • Rezidivrate
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien
Studiendauer	keine Einschränkung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen. Um die Ergebnisliste auf Publikationen mit aktueller Relevanz zu beschränken, wurden ausschließlich Daten der letzten 20 Jahre (Publikation nach 1990) berücksichtigt.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Xiapex basiert auf einem indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Begründung hierfür wird in Abschnitt 4.5.1 diskutiert. Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Xiapex gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie anhand eines indirekten Vergleiches erfordert einen gemeinsamen Brückenkomparator. In Abhängigkeit von den für das zu bewertende Arzneimittel identifizierten RCT und den darin verwendeten Kontrollgruppen ist für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nach RCT mit derselben Kontrollgruppe (Brückenkomparator) zu suchen.

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschrieben, wurden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand einer bibliografischen Literaturrecherche in relevanten medizinischen und wissenschaftlichen Datenbanken mittels einer sequentiellen, systematischen Suchstrategie unter der Fragestellung „Identifikation von Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur“ und durch eine

Studienregistersuche identifiziert und anhand prädefinierter Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert (Tabelle 4-3). Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der zu vergleichenden Interventionen, wurden die Studien in Anlehnung an die für den Nachweis des Nutzens von Xiapex spezifizierten PICO-Kriterien selektioniert, die den Anforderungen eines indirekten Vergleichs mit der Datenlage des zu bewertenden Arzneimittels Xiapex entsprechen und die mögliche Diskrepanzen und Heterogenität anhand gemeinsamer Vergleichs-Kriterien ausschließen (Schöttker et al., 2009). Aufgrund der Natur der Durchführung eines operativen Eingriffs kann jedoch keine Eingrenzung der Studiendauer erfolgen.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur
Intervention (I)	partielle Fasziektomie: Partielle / subtotale / limitierte Fasziektomie / Aponeurektomie
Kontrollgruppe (C)	Collagenase <i>Clostridium histolyticum</i> in der Dosis 0,58 mg (10,000 U) oder potentieller Brückenkomparator (Placebo / aktiver Komparator)
Endpunkte (O)	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Klinischer Erfolg • Veränderung des Bewegungsradius • Veränderung der Kontraktur • Zufriedenheit der Patienten • Unerwünschte Ereignisse • Rezidivrate
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien Im Falle begrenzter oder nicht verfügbarer Daten aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im Sinne der best verfügbaren Evidenz auch nicht randomisierte Studien und Nachweise geringerer Evidenz berücksichtigt. Eine Begründung dafür wird in Abschnitt 4.5.2 gegeben.
Studiendauer	keine Einschränkung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen. Um die Ergebnisliste auf Publikationen mit aktueller Relevanz zu beschränken, wurden ausschließlich Daten der letzten 20 Jahre (Publikation nach 1990) berücksichtigt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen

Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für

mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist für die zu bewertende Intervention Xiapex erforderlich, da die Zulassung in den USA am 02. Februar 2010, also vor über 12 Monaten, erteilt wurde.

Ziel dieser Literaturrecherche war es, publizierte klinische Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu identifizieren, die zur Frage der Nutzenbewertung von Xiapex bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbaren Strang wesentliche Informationen liefern. Die bibliografische Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- DIMDI Medline, 1950 to present
- Cochrane Library einschließlich:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
 - Health Technology Assessment Database (HTA)
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- DIMDI EMBASE, 1947 to present

Für jede der Datenbanken wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben. Bei der Recherche wurden nur Artikel mit englischen oder deutschen Volltext und Humanstudien berücksichtigt. Da Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor der Zulassung von Xiapex nur vom pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführt werden konnten (Abschnitt 4.3.1.1.1), beschränkte sich die Suche auf den Zeitraum nach der Erstzulassung von Xiapex (ab Februar 2010). Die detaillierte Vorgehensweise und die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Weiterhin werden zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens indirekte Vergleiche herangezogen (Abschnitt 4.5.1). Ziel dieser Literaturrecherche war es, publizierte klinische Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, die zur Frage der Nutzenbewertung von Xiapex bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur wesentliche Informationen liefern. Die bibliografische

Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- DIMDI Medline, 1950 to present
- Cochrane Library einschließlich:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
 - Health Technology Assessment Database (HTA)
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- DIMDI EMBASE, 1947 to present

In einem weitgefassten Ansatz wurden dazu unter der Fragestellung „Identifikation von Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur“ medizinisch und wissenschaftlich relevante Datenbanken systematisch anhand von Freitext-Schlagwörtern sowie *Medical Subject Headings* (MeSH) Terminologien durchsucht. Für jede der Datenbanken wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben. Bei der Recherche wurden nur Artikel mit englischem oder deutschem Volltext und Humanstudien berücksichtigt. Die detaillierte Vorgehensweise und die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 beschrieben.

Eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll

abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten über Xiapex für die Bewertung berücksichtigt werden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex in den gängigen medizinischen Studienregistern anhand der nachfolgend dargestellten Methodik durchgeführt.

Über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)* der *World Health Organization (WHO)* unter <http://apps.who.int/trialsearch/> können anhand spezifischer Suchkriterien aktuelle Daten von den Datenbanken *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*, *ClinicalTrials.gov* und der *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* abgerufen werden. Zusätzlich werden alle 4 Wochen Daten aus den Datenbanken *Chinese Clinical Trial Registry*, *Clinical Trials Registry India*, *Clinical Research Information Service Korea*, *German Clinical Trials Register*, *Iranian Registry of Clinical Trials*, *Japan Primary Registries Network*, *Pan African Clinical Trial Registry*, *Sri Lanka Clinical Trials Registry*, *The Netherlands National Trial Register* eingespeist, was den Zugriff auf alle aktuellen Daten aus weltweit zugänglichen Studienregistern gewährleistet. Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex ist in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bewertung berücksichtigt wurden, wurde eine weitere Studienregistersuche nach abgeschlossenen und laufenden Studien mit partieller Fasziektomie in den gängigen medizinischen Studienregistern durchgeführt. Die Studienregistersuche für die Vergleichstherapie wurde in denselben Datenbanken wie für Xiapex durchgeführt (*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*, *ClinicalTrials.gov*, *clinicalstudyresults.org*). Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurden die identifizierten Publikationen hinsichtlich der in Tabelle 4-2 bzw. Tabelle 4-3 prädefinierten Kriterien selektiert.

In einem ersten Selektionsschritt wurden alle identifizierten Studien anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 unabhängigen Personen hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Alle Publikationen, die von mindestens einem Reviewer als potenziell relevant eingestuft wurden und in diesem Arbeitsschritt nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, gingen in den Pool potenziell relevanter Studien ein. In einem zweiten Selektionsschritt erfolgte die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes. Als relevant wurden Studien eingeschlossen, die von beiden Reviewern gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien als relevant erachtet wurden. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

Die gemäß den in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Anforderungen aus der Studienregister-Abfrage identifizierten Studien zum zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Einschluss relevanter Studien von 2 unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen aus dem Studienregistereintrag und darin hinterlegten Dokumenten wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. In einem einzigen Selektionsschritt wurden die durch die Recherche identifizierten Registereinträge auf Grundlage der vorhandenen Informationen als relevant oder nicht relevant bewertet. Als relevant wurden Studien eingeschlossen, die von beiden Reviewern gemäß den prädefinierten Kriterien in Abschnitt 4.2.2 als relevant erachtet wurden. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweils zugrundeliegenden Informationsquelle ab.

Die Bewertung erfolgte in 2 Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien.

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde mithilfe von 2 unabhängigen Reviewern vorgenommen. Ein Reviewer extrahierte die Informationen und Daten in Tabellen, ein zweiter

Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotential jeder der eingeschlossenen Studie wurde bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet und folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene :

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT) Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und Studienabbrecher

Die Bewertungen des Verzerrungspotentials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Studien, deren Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft wurden, wurden nicht in die quantitative Zusammenfassung (Meta-Analyse) und die Nutzenbewertung eingeschlossen; im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde der Effekt des Weglassens der Ergebnisse aus solchen Studien betrachtet.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotential wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des

Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

Nicht vergleichende Studien, wie z.B. offene Extensionsphasen, die hinsichtlich langfristig erfasster Endpunkte (Aufrechterhalten der Therapiewirkung) für die Nutzenbewertung relevant sind, haben wegen des Nichtvorhandenseins einer Kontrollgruppe ein inhärent hohes Potential für Verzerrungen. Das studienspezifische Verzerrungspotential aller nicht vergleichenden Studien wird als „hoch“ bewertet. Demzufolge und angesichts der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber wird das Verzerrungspotential für alle Endpunkte ebenfalls als hoch bewertet.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier werden die in die Bewertung einfließenden Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Für RCT folgt die Darstellung der Studien den Anforderungen des CONSORT-Statements und deckt die

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Items 2b bis 14, sowie Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart ab. Für nicht randomisierte Studien folgt die Darstellung den Anforderungen des STROBE-Statements und deckt die *Items* 3-13 und 17 ab. Die Beschreibung der Designs umfasst auch eine Charakterisierung der Test- und Vergleichsintervention und des Behandlungsschemas.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika:

Die Studienpopulationen werden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht), Charakteristika der Dupuytren'schen Kontraktur (Kontraktur bei Eintritt in die Studie), eventuelle statt gefundene Vorbehandlungen und durch die Zahl der Studienabbrecher (mit Gründen für den Studienabbruch) beschrieben.

Patientenrelevante Endpunkte:

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach patientenrelevanten Endpunkten geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

- Klinischer Erfolg
- Veränderung des Bewegungsradius
- Veränderung der Kontraktur
- Zufriedenheit der Patienten
- Unerwünschte Ereignisse

- Rezidivrate

Validierung der patientenrelevanten Endpunkte

Da zum momentanen Zeitpunkt keine medikamentösen Interventionen zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur zugelassen sind, existieren keine etablierten oder validierten Endpunkte, welche im Rahmen klinischer Studien den Effekt einer medikamentösen Behandlung in dieser Indikation messen. Zudem gibt es keine allgemein akzeptierten Leitlinien für die Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur, die Hinweise auf möglicherweise relevante Endpunkte geben könnten.

Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte

Alle in der Nutzen- bzw. Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits einen für den Patienten spürbaren Erfolg messen und andererseits die Wiederherstellung der Funktionalität oder die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz beschreiben und damit umfassend den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegeln.

Der klinische Erfolg, definiert als vollständige Streckung des behandelten Gelenks auf eine Restkontraktur von weniger als 5°, gilt als Heilung der Dupuytren'schen Kontraktur und ist somit per se als patientenrelevant zu betrachten.

Der Bewegungsradius (*Range of Motion*, ROM) spiegelt die Funktionsfähigkeit des Fingers und das Ausmaß der Beweglichkeit der betroffenen Gelenke wider. Seine Erhebung stellt die Basis aller Funktionsprüfungen der Hand dar (Laier P. et al., 2011). Durch kontrahierende fibromatöse Gewebsveränderungen werden die von einer Dupuytren'schen Kontraktur betroffenen Finger kontinuierlich zur Handinnenfläche gebeugt. Die Hand und die einzelnen Finger verlieren dadurch die Fähigkeit, aktiv gestreckt und bewegt zu werden (Funktionsausfall). Die Verbesserung des Bewegungsradius der Finger ist entscheidend für deren Funktion. Ein Funktionsausfall der MP- und PIP-Gelenke führt zum weitgehenden Funktionsverlust des betroffenen Fingers (Laier P. et al., 2011). Die Wiederherstellung bzw. Verbesserung des Bewegungsumfangs der Finger ist damit kausale Voraussetzung für das Eintreten einer Funktionsverbesserung. Die Verbesserung der Bewegungsradius in der Indikation Dupuytren'sche Kontraktur und im speziellen für die Behandlung mit Xiapex als patientenrelevant einzustufen. Etablierte Instrumente zur Messung der Funktionalität der oberen Extremitäten, wie z. B. der *Disabilities of Arm, Shoulder and Hand* (DASH) Fragebogen, erweisen sich als nicht aussagekräftig in der Indikation Dupuytren'sche Kontraktur, wie das Fehlen einer Korrelation zwischen dem DASH und Indikatoren für den Schweregrad der Dupuytren'schen Kontraktur zeigt. Die Ergebnisse zum Bewegungsradius werden als patientenrelevant betrachtet und werden im Rahmen dieser Nutzenbewertung stets im Kontext der klinischen Relevanz bewertet (Pfizer Ltd., 2010c). Die Relevanzgrenze wurde durch Verankerung des Bewegungsradius an dem patientenrelevanten Endpunkt Patientenzufriedenheit hergeleitet.

Die Veränderung der Kontraktur spiegelt die unmittelbare Verbesserung des Gesundheitszustandes wider und wird stets im Kontext klinischer Relevanz betrachtet. Nach einer Durchsicht der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde dieser Endpunkt, neben seiner Patientenrelevanz, insbesondere aufgrund seiner häufigen Verwendung in Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgewählt.

Die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung und den dadurch erzielten Ergebnissen ist ein patientenrelevanter Parameter, da das Befinden und die Zufriedenheit der Patienten direkt wiedergegeben werden.

Unerwünschte Ereignisse wurden operationalisiert als Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und als Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die unerwünschten Ereignisse wurden anhand des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), Version 10, kodiert. Die Verträglichkeit und Sicherheit einer Behandlung ist ein patientenrelevanter Parameter, da sie direkte Aussagen zur Morbidität enthalten.

Das Auftreten von Rezidiven korrespondiert mit dem längerfristigen Aufrechterhalten der Therapiewirkung und spiegelt unmittelbar die krankheitsbedingte Morbidität wider und ist somit patientenrelevant.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Waren die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und ihren Design-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen, erfolgte die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Die Meta-Analyse wurde mit der Software *Review Manager* (RevMan), Version 5, durchgeführt. Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus Intention-to-treat (ITT) Analysen kombiniert. Alle Meta-Analysen basierten auf einem REM; im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden FEM verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem FEM wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, wurden diese, wenn möglich, aus Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des OR zusammengefasst. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate, konnten auch andere Effektmaße berechnet werden (wie z. B. das relative Risiko (RR)). Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen berechnet. Zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden wurden zusätzlich standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) berechnet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurde neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des Konfidenzintervalls in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist äquivalent zum Testen

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

verschobener Nullhypothesen, verlangt man, dass das Konfidenzintervall vollständig auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegen muss (Lange et al., 2010). Zur Herleitung der Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied δ_i , für den Endpunkt ROM wird das für psychometrische Skalen vorgeschlagene Verfahren verwendet, in dem man δ_i durch eine hypothetische Fallzahlberechnung aus einem (validierten) *minimal important difference* (MID) approximieren kann (ersetze δ_r durch MID und approximiere δ_i mit dem vorgeschlagenen Verfahren) (Lange et al., 2010). Der klinisch bedeutsame Unterschied wurde in einer *post hoc* Analyse, in der die größte Studie als Validierungsstudie diente, mithilfe eines ankerbasierten Verfahrens, d. h. durch Verankerung des Endpunktes ROM an eine bzgl. der Relevanz aussagekräftigen Variable (Patientenzufriedenheit) auf $13,5^\circ$ geschätzt (Witthaut et al., 2011). Mithilfe des oben erwähnten approximativen Verfahrens basierend auf einer hypothetischen Fallzahlberechnung ($\alpha=0,05$ und $\beta=0,1$) ergab sich eine Irrelevanzgrenze für den Gruppenunterschied von $5,4^\circ$ ($\delta_i \approx 0,4 \delta_r$) (Röhmel, 2010).

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe eines *Forest Plots*, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie ein zusammenfassender Effektschätzer – im Fall hinreichender Homogenität) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen wurde. Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstest (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 -Statistik (Higgins et al., 2003). Wegen der geringen Power des Tests, wurde ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet, um statistische Heterogenität festzustellen. Für die I^2 -Statistik galten die im Cochrane Handbuch (The Cochrane Collaboration, 2008) beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). War die statistische Heterogenität gemäß (Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011) nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,2$ (Heterogenitätstest), so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Im Fall erheblicher Heterogenität sieht die Methodik des IQWiG und des G-BA vor, keine zusammenfassenden Schätzer zu berechnen. Werden im Rahmen dieses Nutzendossiers im Fall heterogener Studienresultate dennoch zusammenfassenden Schätzer im *Forest Plot* dargestellt, so geschah dies ausschließlich, um innerhalb des graphischen *Outputs* der RevMan Software Angaben zum I^2 anzugeben (dies ist nur im Fall einer gleichzeitigen Präsentation des Gesamtschätzers möglich). Aufgrund der fehlenden Interpretierbarkeit eines Gesamtschätzers bei heterogener Studienlage wurden solche Gesamtschätzer nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Die Heterogenität wurde in solchen Fällen kritisch diskutiert und mögliche Ursachen der Heterogenität wurden mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die

Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sollten für folgende Faktoren durchgeführt werden:

- Qualität / Verzerrungspotential der Einzelstudien (Welchen Effekt hatte der Ausschluss von Studien bei denen das Verzerrungspotential als ‚hoch‘ eingestuft wird?)
- Modellwahl bei der Meta-Analyse (FEM statt REM)
- Wahl des Effektmaßes (RR statt OR, standardisierte Mittelwertdifferenz statt Mittelwertdifferenz)

Alle *Forest Plots* der als Sensitivitätsanalysen durchgeführten Meta-Analysen wurden in Modul 5 hinterlegt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen wurden für jeden Endpunkt in den endpunktspezifischen Abschnitten berichtet. Im Fall, dass die Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Resultate (Signifikanz, klinische Relevanz) der Hauptanalyse zeigte, wurde auf die Präsentation von *Forest plots* innerhalb des Modul 4 verzichtet, lediglich die Gesamtschätzer wurden genannt. Im Fall von Abweichungen oder bei heterogenen Studienergebnissen, die durch eine Sensitivitätsanalyse erklärt werden konnten, wurden die jeweiligen *Forest Plots* der Hauptanalyse innerhalb des Modul 4 gegenübergestellt.

Auf Sensitivitätsanalysen, die als Effektmaß das RR anstelle des OR verwendeten, wurden aufgrund der Größe der nachgewiesenen Effekte verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen

aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Die in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Analysen wurden zusätzlich für die folgenden Subgruppen durchgeführt um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt:

- Geschlecht
- Alter (<45, 45-54, 55-64, 65-74, >75)
- Faktoren, für die durch das Studiendesign oder durch a priori Spezifizierung valide Subgruppenanalysen möglich waren:
 - Schweregrad der Kontraktur
 - betroffenes Gelenk
- Tubiana (Stadium I bis IV)

Die Wahl der Subgruppen wurde nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen: Zum einen wurden die vom G-BA laut Verfahrensordnung geforderten Subgruppen (Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere bzw. -stadium Krankheitsschwere) ausgewählt. Krankheitsschwere wurde in den Xiapex Studien als *a priori* Subgruppe anhand des Schweregrad der Kontraktur in Abhängigkeit des Gelenktyps des betroffenen Gelenks klassifiziert. Ebenso wurden Subgruppen hinsichtlich des Krankheitsstadiums nach Tubiana betrachtet. Die Klassifizierung nach Tubiana wurde ohne Gruppierung der einzelnen Tubiana Klassen vorgenommen. Weiterhin wurden design-bedingte Subgruppenanalysen durchgeführt. Da es sich bei den Faktoren Schweregrad der Kontraktur und betroffenes Gelenk um Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung handelt, sind Subgruppenanalysen bezüglich dieser Faktoren valide, da bei erfolgreicher Randomisierung auch von Struktureinheitlichkeit innerhalb der Subgruppe ausgegangen werden kann.

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

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

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

Während die Analyse die Subgruppenanalysen nach Schweregrad und betroffenem Gelenk per Protokolldefinition in RCT mit Xiapex *a priori* festgelegt waren, wurden die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter und Tubiana *post hoc* durchgeführt. Möglicherweise variierende Effekte zwischen Subgruppen wurden mittels des in RevMan implementierten Interaktionstest zum Signifikanzniveau 0,2 bewertet (Zerlegung der Q-Statistik, Analyse für Subgruppen-Differenzen). Meta-Regressionen wurden aufgrund der geringen Studienzahl nicht durchgeführt. Angesichts der Vielzahl der betrachteten Subgruppen, sind die Resultate dieser Analysen – insbesondere der *post hoc* durchgeführten Analysen und insbesondere dann, wenn der betrachtete Studienpool nur 2 Studien umfasst, entsprechend vorsichtig zu interpretieren.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit individueller Patientendaten keine *post hoc* Analysen durchgeführt. Alle in den verfügbaren Informationsgrundlagen berichteten Ergebnisse aus durchgeführten Subgruppenanalysen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in Abschnitt 4.3.2.1.3.7 dargestellt. Die

Kennzeichnung der Subgruppenanalysen als *post hoc* oder *a priori* geplant wurde, falls aus der Datengrundlage ersichtlich, angegeben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ 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): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von*
- *Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die methodische Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bildet ein gemeinsamer Vergleichsarm, anhand dessen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen quantifizieren lassen (Glenny et al., 2005).

In Deutschland und auch weltweit gibt es bisher keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. Im Rahmen eines *Scientific Advice Meetings* mit dem BfArM wurde als derzeitiger Behandlungsstandard die Operation benannt. Eine aktivkontrollierte Vergleichsstudie gegen den Behandlungsstandard Operation wurde jedoch als nicht durchführbar erachtet und nicht gefordert. Stattdessen wurde ein qualitativer Vergleich mit gängigen operativen Interventionen gefordert, um Xiapex in den Kontext verfügbarer Behandlungsmethoden zu stellen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2009).

Alle im klinischen Entwicklungsprogramm vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Xiapex sind in Absprache mit den Zulassungsbehörden dementsprechend placebokontrolliert (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Wenn direkt vergleichende RCT fehlen, soll der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels anhand eines adjustierten indirekten Vergleiches nachgewiesen werden. Ein solcher Vergleich würde eine gemeinsame Vergleichsgruppe voraussetzen (Glenny et al., 2005). Um einen adjustierten indirekten Vergleich von Xiapex und partieller Fasziektomie durchzuführen, müssten demnach Studien mit partieller Fasziektomie und einen Placebo-Arm herangezogen werden. Wie die systematische Literaturrecherche zeigt, liegen keine

placebokontrollierten Studien vor und scheinen auch im Fall der partiellen Fasziektomie aufgrund ihrer hohen Invasivität ethisch problematisch (Crean und Maguire, 2009).

Die Datenlage von Xiapex stützt sich gemäß den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin auf Ergebnisse aus verblindeten RCT. Ein den internationalen Therapie-Leitlinien und Qualitätsstandards entsprechender RCT erfordert eine standardisierte Durchführung. Chirurgische Studien sind nicht mit den Standards pharmakologischer Studien gleichzusetzen, da Qualitätskriterien wie Verblindung, Randomisierung oder eine Placebo-Kontrollgruppe in der chirurgischen Praxis nicht wie bei medikamentösen Interventionen realisierbar sind (Antes et al., 2006). Insgesamt werden in führenden chirurgischen Journalen lediglich 3,4% randomisierte Studien erfasst (Wente et al., 2003); nur 24% aller chirurgischen Publikationen basieren auf randomisierten Studien (Kingston et al., 2001).

Aus den genannten Gründen können weder direkte Vergleiche mit der Vergleichsbehandlung noch adjustierte indirekte Vergleiche auf der Basis von RCT zum Nachweis des Zusatznutzens von Xiapex herangezogen werden. Um dennoch den Zusatznutzen gegenüber der partiellen Fasziektomie zu bewerten, soll die Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin identifiziert und dargestellt werden. Angesichts der Datenlage und der Nicht-Vergleichbarkeit der medikamentösen und der chirurgischen Intervention in Bezug auf die Therapie an sich, die Generierung von Studiendaten zur Bewertung der Therapie sowie der verwendeten Bewertungsinstrumente (Endpunkte/Operationalisierungen), muss auf einen qualitativen Vergleich zurückgegriffen werden, wohlwissend, dass die Aussagekraft einer solchen Gegenüberstellung wegen der fehlenden Adjustierung limitiert ist. Als Basis dieses Vergleichs dient die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 4.3.2.1.1.2), anhand derer die Ergebnisse von Xiapex mit denen einer Operation, d. h. partielle Fasziektomie gegenübergestellt werden können. Relevante Studien zur partiellen Fasziektomie werden separat betrachtet und pro patientenrelevanten Endpunkt den gepoolten Ergebnissen der RCT mit Xiapex gegenübergestellt (Abschnitt 4.3.2.1.3).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
AUX-CC-851/852	ja	abgebrochen	1 Jahr	Xiapex: 0,58 mg Placebo
AUX-CC-853	ja	abgebrochen	1 Jahr	Xiapex: 0,58 mg Placebo
AUX-CC-857	ja	abgeschlossen	90 Tage pro Patient	Xiapex: 0,58 mg Placebo
AUX-CC-859	ja	abgeschlossen	90 Tage pro Patient (doppelblind) Open-label (1 Jahr)	Xiapex: 0,58 mg Placebo
DUPY-101	nein (Phase 2)	abgeschlossen	Doppelblind: 1 Injektion (30 Tage)	Xiapex: 0,58 mg Placebo
DUPY-202	nein (Phase 2)	abgeschlossen	Doppelblind: 1 Injektion (4-6 Wochen) Open-label (1 Jahr)	Xiapex: 0,58 mg Placebo
DUPY-303	ja	abgeschlossen	90 Tage pro Patient	Xiapex: 0,58 mg Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-4 umfasst alle von pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex im beschriebenen Anwendungsgebiet. Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 06.10.2011 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AUX-CC-851/852	abgebrochen wegen Herstellungsproblemen
AUX-CC-853	abgebrochen wegen Herstellungsproblemen

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Xiapex durchgeführt, da die Zulassung in den USA bereits vor über 12 Monaten vor der Dossiereinreichung erteilt wurde (Februar 2010). Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Einschlusskriterien von 2 Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert und in Ihrer Relevanz bewertet (Abschnitt 4.2.3.4).

Die bibliografische Literaturrecherche vom 06.09.2011 erzielte insgesamt 11 Treffer. Nach Ausschluss von 3 Dubletten wurden 8 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in einem zweistufigem Prozess selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 4 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 4 identifizierten Publikationen wurde der Volltext hinsichtlich der Einschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 2 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Tabelle 4-160).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 2 relevante Publikation. Die in dieser Publikation veröffentlichten Daten entsprechen den vom pharmazeutischen Unternehmer gesponserten Studien AUX-CC-857 (Bayat, 2010) und AUX-CC-859 (Gilpin et al., 2010).

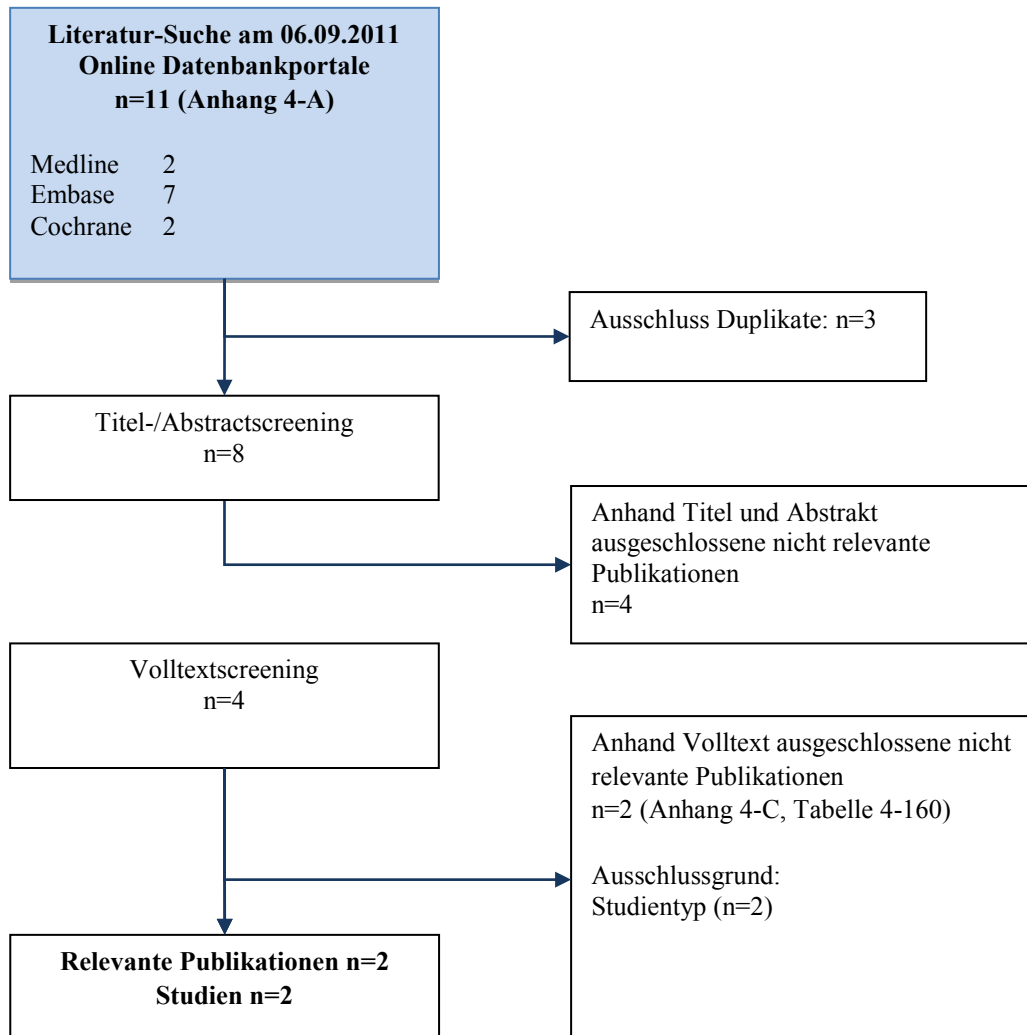


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert* (ja / nein / n. d.^b)
AUX-CC-857	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011g)	Ja	ja (Bayat, 2010)
AUX-CC-859	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011f) Australian New Zealand Clinical Trials Registry (Australian New Zealand Clinical Trials Registry, 2011c)	Ja	ja (Gilpin et al., 2010)
DUPY-101	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)	Ja	nein
DUPY-202	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)	Ja	nein
DUPY-303	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)	Ja	nein
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: n. d.=bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.</p> <p>* Die Studienregistersuche beschränkt sich auf den Zeitraum ab der weltweiten Erstzulassung (Februar 2010) und identifizierte dementsprechend ausschließlich Publikationen, die nach der Zulassung neu veröffentlicht wurden.</p>			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
AUX-CC-857	ja	ja	nein	ja (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008d)	ja (ClinicalTrials.gov) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011g)	ja (Hurst et al., 2009) (Bayat, 2010)
AUX-CC-859	ja	ja	nein	ja (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2009)	ja (ClinicalTrials.gov) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011f) (Australian New Zealand Clinical Trials Registry, 2011c)	ja (Gilpin et al., 2010)
DUPY-101	nein	ja	nein	ja (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2000)	ja (ClinicalTrials.gov) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)	ja (Badalamente et al., 2002)
DUPY-202	nein	ja	nein	ja (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008d)	ja (ClinicalTrials.gov) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)	Ja (Badalamente und Hurst, 2000)
DUPY-303	ja	ja	nein	ja (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008a)	ja (ClinicalTrials.gov) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)	Ja (Badalamente und Hurst, 2007)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

In den folgenden Tabellen finden sich Angaben zum Design (Tabelle 4-8), zu den Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-9) sowie zu den untersuchten Populationen (Tabelle 4-10) der 5 in die Bewertung des Nutzens von Xiapex eingeschlossenen RCT.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AUX-CC-857	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch (16)	Erwachsene mit Dupuytren'scher Kontraktur und tastbarem Strang (stratifiziert nach Gelenken MP und PIP und nach Schweregrad)	Xiapex (n=204) Placebo (n=104)	Behandlung: bis zu 3 Injektionen	USA 8/2007 – 4/2008	Primärer Endpunkt: Klinischer Erfolg Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Veränderung der Kontraktur Veränderung des Bewegungsradius Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung Unerwünschte Ereignisse
AUX-CC-859	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch (5)	Erwachsene mit Dupuytren'scher Kontraktur und tastbarem Strang (stratifiziert nach Gelenken MP und PIP und nach Schweregrad)	Xiapex (n=45) Placebo (n=21)	Behandlung: bis zu 3 Injektionen	Australien 8/2007 – 1/2008	Primärer Endpunkt: Klinischer Erfolg Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Veränderung der Kontraktur Veränderung des Bewegungsradius Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DUPY-101*	RCT, doppelblind, parallel, monozentrisch	Erwachsene mit Dupuytren'scher Kontraktur und tastbarem Strang	Xiapex (n=25) Placebo (n=24)	Behandlung: 1 Injektion (doppelblind) bis zu 5 Injektionen (open-label)	USA 1/1998 – 2/1999	Primäre Endpunkte: Klinischer Erfolg + Verbesserung Bewegungsradius + Verbesserung Griffstärke Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Veränderung der Kontraktur Verbesserung des Bewegungsradius Unerwünschte Ereignisse
DUPY-202	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch (2) (dose response study)	Erwachsene mit Dupuytren'scher Kontraktur und tastbarem Strang (stratifiziert nach Gelenken MP und PIP)	Xiapex (n=23) Placebo (n=17)	Behandlung: 1 Injektion (doppelblind) bis zu 6 Injektionen (open-label)	4/1999 – 3/2003	Primärer Endpunkt: Klinischer Erfolg Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Veränderung der Kontraktur Veränderung des Bewegungsradius Unerwünschte Ereignisse
DUPY-303	RCT, doppelblind, parallel, monozentrisch	Erwachsene mit Dupuytren'scher Kontraktur und tastbarem Strang (stratifiziert nach Gelenken MP und PIP)	Xiapex (n=23) Placebo (n=12)	Behandlung: bis zu 3 Injektionen	USA 6/2003 – 8/2005	Primärer Endpunkt: Klinischer Erfolg Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Veränderung der Kontraktur Veränderung des Bewegungsradius Unerwünschte Ereignisse

* Zu der Studie liegt ein Studienbericht und eine Publikation vor. Beide Quellen werden zur Darstellung der Ergebnisse herangezogen. Zu beachten ist, dass in dem Studienbericht nur Daten für die Behandlung des MP-Gelenks betrachtet werden. In der Publikation wiederum werden Daten getrennt nach MP- und PIP-Gelenk behandelt.

MP: Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
AUX-CC-857	Injektion von Xiapex: 0,58 mg	Placebo-Injektion	Bis zu 3 Injektionen
AUX-CC-859	Injektion von Xiapex: 0,58 mg	Placebo-Injektion	Bis zu 3 Injektionen
DUPY-101	Injektion von Xiapex: 0,58 mg	Placebo-Injektion	1 Injektion Nach Entblindung (<i>open label</i>) bis zu 5 Injektionen möglich
DUPY-202	Injektion von Xiapex: 0,58 mg	Placebo-Injektion	1 Injektion Nach Entblindung (<i>open label</i>) bis zu 6 Injektionen möglich
DUPY-303	Injektion von Xiapex: 0,58 mg	Placebo-Injektion	Bis zu 3 Injektionen

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die Charakteristika der in den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossenen Patientenpopulationen hinsichtlich Alter, Geschlecht, primäres Gelenk und Schweregrad der Erkrankung (Tabelle 4-10), Vorbehandlung (Tabelle 4-11) und Patientendisposition (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, primäres Gelenk und Schweregrad der Erkrankung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht	Schweregrad der Erkrankung+Gelenk	Kontraktur bei Studieneintritt (Grad)
		Mittelwert (SD)	w / m (%)	leicht / schwer ¹ (%)	Mittelwert (SD)
AUX-CC-857					
Xiapex	204	62,3 (9,7)	16,2 / 83,8	MP: 40,2 / 25,5 PIP: 10,3 / 24,0	50,2 (19,8)
Placebo	104	63,3 (9,1)	28,8 / 71,2	MP: 41,3 / 26,0 PIP: 8,7 / 24,0	49,1 (20,0)
AUX-CC-859					
Xiapex	45	63,0 (7,8)	13,3 / 86,7	MP 22,2 / 22,2 PIP: 11,1 / 44,4	53,2 (15,0)
Placebo	21	65,5 (11,1)	19,0 / 81,0	MP 33,3 / 19,0 PIP: 9,5 / 38,1	50,0 (15,7)
DUPY-101					
Xiapex	25	Total: 64,7	Total: 14,3 / 85,7	MP 40,0 / 32,0 PIP: 12,0 / 16,0	Keine Information
Placebo	24			MP 33,3 / 41,7 PIP: 4,2 / 20,8	
DUPY-202					
Xiapex	23	63,2 (12,00)	21,7 / 78,3	MP 43,5 / 26,1 PIP: 4,3 / 26,1 (1)	49,0 (22,3)
Placebo	17	63,5 (10,9)	11,8 / 88,2	MP 11,8 / 47,0 PIP: 11,8 / 29,4	55,6 (18,5)
DUPY-303					
Xiapex	23	60,1 (7,59)	13,0 / 87,0	MP : 43,5 / 26,1 PIP: 8,7 / 21,7	52,0 (13,38)
Placebo	12	63,8 (9,96)	33,3 / 66,7	nicht verfügbar	43,8 (10,90)

MP: Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

¹: MP ≤50°: leicht / MP >50°:schwer; PIP ≤40°:leicht / PIP >40°=schwer (gemessen am primären Gelenk)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Vorbehandlung (%)					
	Keine	Operation	Physische Therapie	Injektion	Andere	Distraction
AUX-CC-857						
Xiapex	61,3	35,8	13,7	2,5	3,9	n.b.
Placebo	51,3	42,3	15,4	2,9	3,8	n.b.
AUX-CC-859						
Xiapex	46,7	53,3	8,9	0	0	n.b.
Placebo	47,6	52,4	4,8	0	0	n.b.
DUPY-101						
Xiapex	Keine Information	Keine Information	Keine Information	Keine Information	Keine Information	Keine Information
Placebo						
DUPY-202						
Xiapex	60,9	30,4	26,1	8,7	0	8,7
Placebo	35,3	64,7	29,4	0	0	5,9
DUPY-303						
Xiapex	52,2	43,5	17,4	4,3	8,7	n.b.
Placebo	58,3	41,7	25,0	0	25,0	n.b.

n.b., nicht berichtet

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Disposition	Xiapex n (%)	Placebo n (%)
AUX-CC-857	Studie regulär beendet:	191 (93,6)	100 (96,2)
	Studie abgebrochen:	13 (6,4)	4 (3,8)
	- Einwilligung zurückgezogen	4 (2,0)	3 (2,9)
	- Lost to Follow-up	4 (2,0)	1 (1,0)
	- Unerwünschte Ereignisse	3 (1,5)	0
	- Andere	2 (1,0)	0
AUX-CC-859	Studie regulär beendet:	42 (93,3)	16 (84,2)
	Studie abgebrochen:	3 (6,7)	3 (15,8)
	- Lost to Follow-up	3 (6,7)	3 (15,8)
DUPY-101	Studie regulär beendet:	25 (100%)	24 (100%)
DUPY-202	Studie regulär beendet:	15 (65,2)	13 (76,5)
	Studie abgebrochen:	8 (34,8)	4 (23,5)
	- Nichterfüllen vom Zeitplan	6 (26,1)	1 (5,9)
	- Kein therapeutischer Erfolg	1 (4,3)	0
	- Tod	0	1 (5,9)
	- Lost to Follow-up	1 (4,3)	2 (11,8)
DUPY-303	Studie regulär beendet:	21 (91,3)	12 (100,0)
	Studie abgebrochen:	2 (8,7)	0
	- Kein therapeutischer Erfolg	1 (4,3)	0
	- Unbekannt	1 (4,3)	0

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es kommen für die folgenden Analysen der Nutzenbewertung nur doppelblinde, placebokontrollierte RCT in Frage, da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Studienteilnehmer waren volljährige Männer und Frauen mit Dupuytren'scher Kontraktur mit einem tastbaren Strang. Bei Patienten mit mehreren betroffenen Gelenken wurde eines als primär eingestuft. In der Ergebnisanalyse wird nur das als primär eingestufte Gelenk betrachtet.

Design:

Alle in die Bewertung eingeschlossenen Studien wurden in einem randomisierten, doppelblinden Parallelgruppendesign durchgeführt. In allen Studien wurde eine Dosierung von 0,58 mg Xiapex verwendet; die Studie DUPY 202 untersuchte zusätzlich 2 weitere Dosierungen. Für die Bewertung wurden ausschließlich Ergebnisse aus den doppelblinden

Studienphasen und lediglich Ergebnisse der zugelassenen Dosierung gegenüber Placebo verwendet.

Drei der 5 eingeschlossenen Studien waren multizentrische Studien: Die Studie AUX-CC-857 wurde an 16 Zentren in USA durchgeführt, Studie AUX-CC-859 an 5 Zentren in Australien und die Studie DUPY-202 an 2 Zentren in den USA. Die Studien DUPY-101 und DUPY-303 wurden an jeweils einem Zentrum in den USA durchgeführt. Der Stellenwert der Phase III Studie DUPY-303 und ihrer Ergebnisse ist aus mehreren Blickwinkeln hervorzuheben: Da der Prüfarzt zugleich die Xiapex-Behandlung entwickelt hat, kann dieses Zentrum im Hinblick auf Behandlungsqualität und Training des Personals, insbesondere bei der Injektionstechnik für Xiapex (Auswahl der Injektionsstelle, Platzierung der Injektion, etc.) als „Gold Standard“ angesehen werden. Andererseits sahen die Zulassungsbehörden mögliche Interessenkonflikte des Prüfarztes und betrachteten die Studie nicht als „pivotal“ und berücksichtigten die Ergebnisse bei der Zulassung nicht. In die hier vorliegende Nutzenbewertung geht die Studie DUPY-303 allerdings ein. Diese Entscheidung wurde gemäß evidenzbasierter Methodik getroffen, nach der alle verfügbare Evidenz einzuschließen ist und ein möglicherweise erhöhtes Verzerrungspotential keinen Grund für den Ausschluss einer Studie darstellt. Um die Robustheit der Resultate, in Abhängigkeit vom Einschluss oder Nicht-Einschluss dieser Studie zu untersuchen wurde eine entsprechende Sensitivitätsanalyse ohne die Resultate der Studie DUPY-303 durchgeführt.

In allen Phase III Studien (DUPY-303, AUX-CC-857 und AUX-CC-859) wurden die Patienten/primären Gelenke zentral im Verhältnis 2:1 randomisiert. In den Studien AUX-CC-857 und AUX-CC-859 wurden die **Patienten** nach Gelenktyp (MP-Gelenk, PIP-Gelenk) des primären Gelenks und Schweregrad der Kontraktur des primären Gelenks ($\leq 50^\circ$ oder $>50^\circ$ für das MP-Gelenk und $\leq 40^\circ$ oder $>40^\circ$ für das PIP-Gelenk) stratifiziert und dann randomisiert (Statistische Einheit: Patient). In der Studie DUPY-303 wurden die **Gelenke** priorisiert (primär, sekundär, tertiär) und stratifiziert nach Gelenktyp randomisiert (Statistische Einheit: Gelenk). Die Zuteilung musste über ein computerisiertes Telefonsystem von den Zentren abgerufen werden.

In den Studien DUPY-101 und DUPY-202 wurde nur eine Xiapex bzw. Placebo-Injektion doppelblind gegeben, während in den Studien DUPY-303, AUX-CC-857, AUX-CC-859 bis zu 3 Injektionen gegeben wurden, falls sich nach ein- bzw. zweimaliger Gabe kein Klinischer Erfolg eingestellt hatte. Zwischen den einzelnen Injektionen lag ein Zeitintervall von ca. 4 Wochen. Falls sich ein klinischer Erfolg bereits nach 1 Injektion einstellt, wurde das sekundäre danach das tertiäre Gelenk behandelt (in den pivotalen Studien wurde für jeden Patienten die Behandlungsgruppe beibehalten, in der Studie DUPY-303 wurde jedes Gelenk neu randomisiert). In den primären Analysen der Einzelstudien wurden ausschließlich die Ergebnisse des primären Gelenks betrachtet.

Studienpopulation

Die **Einschlusskriterien** der in die Bewertung eingeschlossenen Studien sind ähnlich. In allen Studien wurden Patienten eingeschlossen, die älter als 18 Jahre alt waren und eine Diagnose

der Dupuytren'schen Kontraktur mit einer *Fixed Flexion Deformity* zumindest eines Fingers (mit Ausnahme des Daumens) von 20° bis 100° (MP-Gelenk), bzw. 20° bis 80° (PIP-Gelenk) aufweisen. Die Kontraktur sollte durch einen tastbaren Strang verursacht sein. Außerdem sollte der Patient einen positiven Tischplattentest haben. Der Test wird als positiv gewertet, falls der Patient Handfläche und den (die) betroffenen Finger zusammen nicht flach auf eine Tischplatte auflegen kann.

Das mittlere Alter lag zwischen 60 (Xiapex-Gruppe, Studie DUPY-303) und 65 Jahren (Placebo-Gruppe, Studie AUX-CC-859) und unterschied sich innerhalb der einzelnen Studien nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen. Der **Anteil der Frauen** lag in den einzelnen Studien zwischen 11,8% (Studie DUPY-202) und 33% (Studie DUPY-303) und war zum Teil unbalanciert zwischen den Behandlungsarmen. Im Allgemeinen war der Großteil der **primären Gelenke** MP-Gelenke und innerhalb der einzelnen Studien war die MP-Rate balanciert zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In der Studie DUPY-101 wurden Daten zum MP- und PIP-Gelenk getrennt betrachtet und analysiert (Analyse A=MP-Gelenke; Analyse B=PIP-Gelenke). Der Studienbericht umfasst ausschließlich Daten der Patienten, bei denen ein MP-Gelenk behandelt wurde (Analyse A). Die Daten der eingeschlossenen Patienten, bei denen ein PIP-Gelenk behandelt wurde (n=13), wurden in Form einer Publikation veröffentlicht (Badalamente et al., 2002). Daten zum Endpunkt „Klinischer Erfolg über beide Gelenke“ sind ebenfalls der Publikation zu entnehmen. Für die Studie AUX-CC-859 war der Anteil der Patienten, die primär an einem MP-Gelenk behandelt wurden deutlich geringer (47%) und war unbalanciert zwischen den Behandlungsgruppen (Xiapex-Gruppe: 44,4%, Placebo-Gruppe: 52,4%). Die Einteilung des Schweregrads der Erkrankung erfolgte nach dem Grad der Kontraktur des primären Gelenks. Der **Anteil der Patienten mit schwerer Kontraktur** lag für die Studien AUX-CC-859 und DUPY-303 bei 50%. Für die Studie DUPY-303 lagen nur Angaben zur Xiapex-Gruppe vor. Für die Studie AUX-CC-857 war der Anteil der Patienten, deren primäres Gelenk eine schwere Kontraktur aufwies, höher; etwa 2 Drittel der Patienten wiesen eine schwere Kontraktur auf, insbesondere der Anteil der primären PIP-Gelenke mit schwere Kontraktur war in dieser Studie höher als in den anderen Studien. Die mittlere Kontraktur lag zu Studienbeginn bei 43,8° - 55,6°, wobei es keine auffälligen Unterschiede in den Behandlungsgruppen gab.

In allen Studien waren die Patienten zum Teil vorbehandelt. Der Anteil der vorbehandelten Patienten war in den Studien AUX-CC-857 und AUX-CC-859 sowie in Studie DUPY-303 balanciert. In der Studie DUPY-202 war der Anteil der vorbehandelten Patienten in der Placebo-Gruppe höher (64,7%) als in der Xiapex-Gruppe (50%). Der Anteil der Patienten mit vorangegangener operativer Behandlung war am größten in der Studie AUX-CC-859 (53%) und lag zwischen 30,4% (Studie DUPY-202, Xiapex-Gruppe) und 64,7% (Studie DUPY-202, Placebo-Gruppe). Mit Ausnahme der Studie DUPY-202 waren die Anteile der Patienten mit operativer Vorbehandlung zwischen den Behandlungsgruppen im Wesentlichen balanciert.

Die demographischen Daten sowie die die Art der Vorbehandlungen der Patienten in den einzelnen Studien sind ähnlich. Des Weiteren hatten alle Teilnehmer die gleiche Intervention

(0,58 mg Xiapex oder Placebo) bekommen, sodass es keine Unterschiede zwischen den Studien gibt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Eine Übersicht über die Kriterien sowie die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sind in Tabelle 4-13 dargestellt.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
AUX-CC-857	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
AUX-CC-859	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-101	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-202	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-303	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Für alle RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind der Randomisierungsprozess und die verdeckte Zuteilung hinreichend beschrieben. Auch die Verblindungsmethodik wurde adäquat beschrieben bzw. durchgeführt.

Der Randomisierungscode für die Studie DUPY-101 wurde adäquat generiert. Eine Blockrandomisierung (4-er Blöcke) im Verhältnis 1:1 wurde beschrieben. Studienmedikationen wurden entsprechend der Randomisierung codiert. Die Randomisierungsliste hielt ein unabhängiger Apotheker für die Dauer der Studie unter Verschluss. Entblindung war nur für den Notfall vorgesehen. Da für die Studie DUPY-101 2 Datenquellen zugrunde liegen und das Vorgehen nachvollzogen werden kann, werden die Ergebnisse der Studie DUPY-101 als nicht verzerrt hinsichtlich einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung bewertet.

Für die Studie DUPY-202 wurde der Randomisierungscode zentral von der Firma Ingenix, 131 Morristown Road, Basking Ridge, NJ 07920, USA, generiert. Der Randomisierungscode stand lediglich einem unabhängigen Apotheker zu Verfügung, der ihn während der Studie bis zum Datenbankschluss unter Verschluss hielt. Entblindung war nur für den Notfall vorgesehen. Patienten, Prüfarzte und Monitore waren über den gesamten Zeitraum blind hinsichtlich der Behandlungszuteilung.

Für die Studie DUPY-303 wurde die Generierung des Randomisierungscodes von derselben Firma durchgeführt wie für DUPY-202. Die Studienmedikation war mit der

Randomisierungsnummer, Angabe zum Gelenktyp, und der Angabe zum zu behandelnden Strang (primär, sekundär, tertiär) versehen, was notwendig war, da in dieser Studie nicht der Patient, sondern einzelne Gelenke die statistische Einheit darstellten und randomisiert wurden.

Die pivotalen Studien AUX-CC-857 und AUX-CC-859 wurden mittels sprachgesteuerter Kommunikation mit einem Computersystem per Telefon (*integrated voice response system*, IVRS) randomisiert.

Mit Ausnahme der Studie AUX-CC-857 basierten alle primären Analysen der Wirksamkeits-Endpunkte auf der ITT-Population, definiert als alle Patienten, die zumindest 1 Injektion erhalten haben. In der Studie AUX-CC-857 wurde eine modifizierte *Intent-to-treat* Population zur primären Analyse verwendet. Nach dem Statistischen Analyseplan waren alle Patienten aus der modifizierten ITT-Population auszuschließen, für die sämtliche Messungen der Kontraktur des primären Gelenks vor der ersten Injektion 5° oder weniger betragen oder für die es keine Messungen der Kontraktur des primären Gelenks nach 1 Injektion gab.

Die Rate der Studienabbrecher aller in die Bewertung eingehenden Studien waren niedrig und zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-12).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14 fasst die Verfügbarkeit der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zusammen.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Klinischer Erfolg	Veränderung des Bewegungsradius	Veränderung der Kontraktur	Zufriedenheit der Patienten	Unerwünschte Ereignisse	Rezidivrate
AUX-CC-857	ja	ja (in Grad)	ja	ja	ja	nein
AUX-CC-859	ja	ja (in Grad)	ja	ja	ja	nein
DUPY-101	ja	ja (in Prozent)	ja	nein	ja	nein
DUPY-202	ja	ja (in Grad)	ja	nein	ja	nein
DUPY-303	ja	ja (in Prozent)	ja	nein	ja	nein

Während der Studiendauer der Phase III Studien konnte der Strang, der die Kontraktur des **primären Gelenks** verursachte, bis zu 3 Injektionen mit der Studienmedikation erhalten, die jeweils 30 Tage auseinander lagen. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung wurde nach jeder einzelnen Injektion bewertet. In die Bewertung des Nutzens von Xiapex gegenüber Placebo fließen sowohl die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte „nach 1 Injektion“ als auch „nach der letzten Injektion“ ein, sofern sie innerhalb der doppelblinden Phase der Studie erhoben wurden. Der für die Bewertung relevante Studienpool enthielt 2 Studien, DUPY-101 und DUPY-202, in deren doppelblinder Phase die Patienten nur 1 Injektion erhielten. In den übrigen Studien erhielten die Patienten bis zu 3 Injektionen über die Dauer der doppelblinden Phase. Daher liegen den Analysen „nach 1 Injektion“ und „nach der letzten Injektion“ unterschiedliche Studienpools zugrunde. Für die Analysen „nach 1 Injektion“ umfasst der Studienpool alle 5 Studien und für die Analysen „nach der letzten Injektion“ 3 Studien (DUPY-303, AUC-CC-857 und AUX-CC-859). Alle Ergebnisse der Einzelstudien beziehen sich auf das Gelenk, das vor Behandlungsbeginn als das „primär“ zu behandelnde Gelenk ausgewählt wurde.

Die Rezidivrate wurde nicht im Rahmen der randomisiert kontrollierten Studiendauer erfasst, sondern während sich anschließender offener Extensionsstudien. Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt „Rezidivrate“ sind deshalb separat als weitere Untersuchungen (4.3.2.3) dargestellt.

4.3.1.3.1 Klinischer Erfolg – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Operationalisierung des Endpunkts „Klinischer Erfolg“ und sein Verzerrungspotential sind in Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 zusammengefasst.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Endpunkt „Klinischer Erfolg“

Studie	Operationalisierung
AUX-CC-857	Klinischer Erfolg nach 1 Injektion wurde operationalisiert als eine Reduzierung der Kontraktur auf 5° oder weniger 30 Tage nach 1 Injektion gemessen mit der Neutral-Null-Methode Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion wurde operationalisiert als eine Reduzierung der Kontraktur auf 5° oder weniger 30 Tage nach bis zu 3 Injektion (die im Abstand von 30 Tagen erfolgen mussten) gemessen mit der Neutral-Null-Methode
AUX-CC-859	Klinischer Erfolg nach 1 Injektion wurde operationalisiert als eine Reduzierung der Kontraktur auf 5° oder weniger 30 Tage nach 1 Injektion gemessen mit der Neutral-Null-Methode Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion wurde operationalisiert als eine Reduzierung der Kontraktur auf 5° oder weniger 30 Tage nach bis zu 3 Injektion (die im Abstand von 30 Tagen erfolgen mussten) gemessen mit der Neutral-Null-Methode
DUPY-101	Klinischer Erfolg nach 1 Injektion wurde operationalisiert als eine Reduzierung der Kontraktur auf 5° oder weniger 30 Tage nach 1 Injektion
DUPY-202	Klinischer Erfolg nach 1 Injektion wurde operationalisiert als eine Reduzierung der Kontraktur auf 5° oder weniger 30 Tage nach 1 Injektion gemessen mit der Neutral-Null-Methode
DUPY-303	Klinischer Erfolg nach 1 Injektion wurde operationalisiert als eine Reduzierung der Kontraktur auf 5° oder weniger 30 Tage nach 1 Injektion gemessen mit der Neutral-Null-Methode Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion wurde operationalisiert als eine Reduzierung der Kontraktur auf 5° oder weniger 30 Tage nach bis zu 3 Injektion (die im Abstand von 30 Tagen erfolgen mussten) gemessen mit der Neutral-Null-Methode

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AUX-CC-857	niedrig	ja	ja*	nein	nein	niedrig
AUX-CC-859	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-101	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-202	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-303	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

* trotz einer modifizierten ITT: jeweils ein Patient der Xiapex- und der Placebo-Gruppe wurde ausgeschlossen.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Klinischer Erfolg definiert sich als die Reduktion der Kontraktur des primären Gelenks auf <5°. Dieser Endpunkt wurde in allen Studien gleich operationalisiert und in allen Studien

gleich definiert. Gemessen wurde der klinische Erfolg mit einem goniometrischen Verfahren unter Verwendung der Neutral-Null Methode.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wurde in allen Studien als niedrig bewertet. Die Studien AUX-CC-857, AUX-CC-859 und DUPY-303 haben zusätzlich zum klinischen Erfolg nach 1 Injektion auch den klinischen Erfolg nach bis zu 3 Injektionen erhoben. Durch die gleiche Operationalisierung der Endpunkte, die nur zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfand, kann für die Endpunkte Klinischer Erfolg nach einer und Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion das gleiche Verzerrungspotential angenommen werden. In Studie AUX-CC-857 wurde für die primäre Analyse eine modifizierte ITT-Population verwendet, die Patienten aus der ITT-Population ausschloss, die an allen Messungen vor Behandlungsbeginn eine Kontraktur von 5° oder weniger aufwiesen oder keine *Post-baseline*-Messungen der Kontraktur hatten. Diese Vorgehensweise ist im Sinne des ITT-Prinzips. Insgesamt wurden nur 2 Patienten aus der ITT-Population ausgeschlossen. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential in der Studie AUX-CC-857 wird niedrig bewertet.

In der Studie DUPY-101 werden Daten zum MP- und PIP-Gelenk getrennt betrachtet und analysiert (Analyse A=MP-Gelenke; Analyse B=PIP-Gelenke). Der Studienbericht umfasst ausschließlich Daten der Patienten, bei denen ein MP-Gelenk behandelt wurden (Analyse A). Langzeitergebnisse sowie Daten zum PIP-Gelenk wurden vom pharmazeutischen Unternehmer BioSpecifics Technologies Corp. nicht im Studienbericht aktualisiert, sondern in Form einer Publikation veröffentlicht (Badalamente et al., 2002). Daten zum Endpunkt „Klinischer Erfolg über beide Gelenke“ sind ebenfalls der Publikation zu entnehmen. Da 2 Datenquellen zugrunde liegen und das Vorgehen nachvollzogen werden kann, werden die Ergebnisse der Studie DUPY-101 als nicht verzerrt hinsichtlich einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung bewertet.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Klinischer Erfolg“ sind in Tabelle 4-17 (nach 1 Injektion) bzw. Tabelle 4-18 (nach der letzten Injektion) zusammengefasst. Die zusammenfassende Betrachtung in der Meta-Analyse befindet sich in der Abbildung unterhalb der Tabellen.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo			Behandlungsunterschied p-Wert
	N	ja	nein	N	ja	nein	
AUX-CC-857	203	79 (38,9)	124 (61,1)	103	1 (1,0)	102 (99,0)	<0,001*
AUX-CC-859	45	12 (26,7)	33 (73,3)	21	1 (4,8)	20 (95,2)	0,014*
DUPY-101 [§]	25	19 (76,0)	6 (24)	24	2 (8,3)	22 (91,7)	<0,001**
DUPY-202	23	18 (78,3)	5 (21,7)	17	0 (0,0)	17 (100,0)	<0,001 [§]
DUPY-303	23	16 (69,6)	7 (30,4)	12	0 (0,0)	12 (100,0)	<0,001 [§]

* Cochran-Mantel-Haenszel Test (stratifiziert nach Gelenk und Schweregrad der Kontraktur)

** Exakter Test nach Fisher

§ Cochran-Mantel-Haenszel Test (stratifiziert nach Gelenk)

[§] Daten aus der Publikation (Analyse A (MP) und B (PIP) kombiniert)

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo			Behandlungsunterschied p-wert
	Total	ja	nein	Total	ja	nein	
AUX-CC-857	203	130 (64,0)	73 (36,0)	103	7 (6,8)	96 (93,2)	<0,001*
AUX-CC-859	45	20 (44,4)	25 (55,6)	21	1 (4,8)	20 (95,2)	<0,001*
DUPY-303	23	21 (91,3)	2 (8,7)	12	0 (0,0)	12 (100,0)	<0,001**

* Cochran-Mantel-Haenszel Test (stratifiziert nach Gelenk und Schweregrad der Kontraktur)

** Exakter Test nach Fisher

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex und Placebo nach einer und der letzten Injektion wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 2 und Abbildung 3).

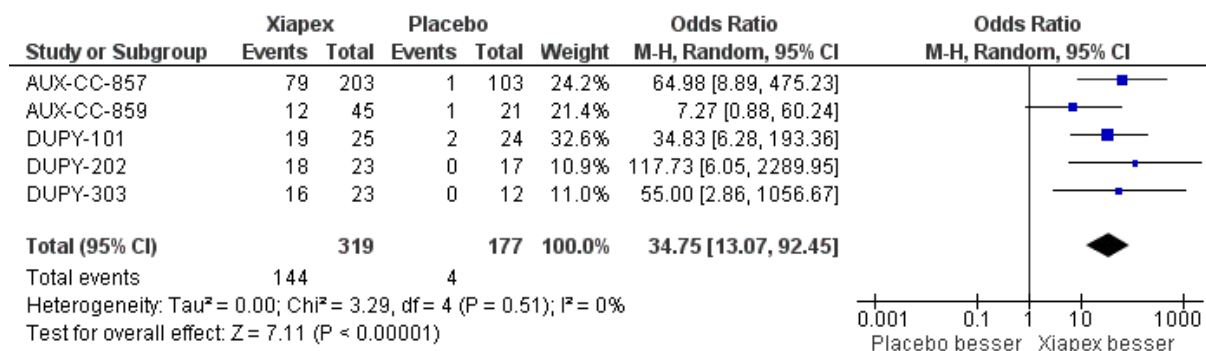


Abbildung 2: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo

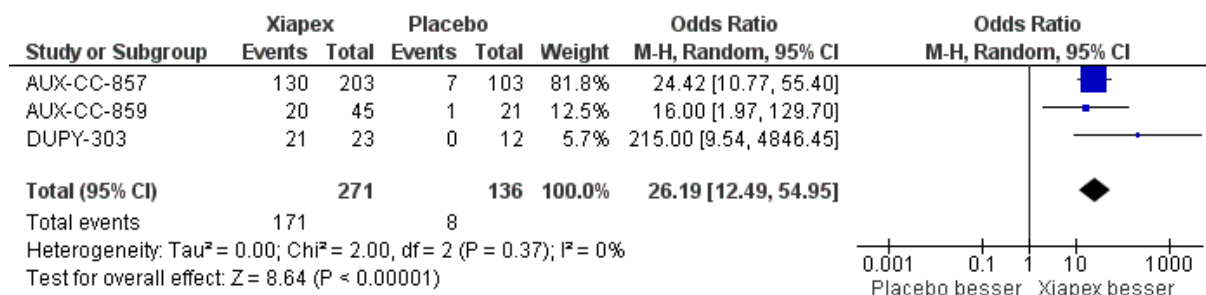


Abbildung 3: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo

Die Meta-Analysen für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“ zeigen sowohl nach 1 Injektion (Abbildung 2), als auch nach der letzten Injektion (Abbildung 3) einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil für Xiapex gegenüber Placebo – sowohl für die individuellen Studien als auch für den zusammenfassenden Schätzer (OR-Gesamtschätzer [95%-KI]: 34,75 [13,07; 92,45] und 26,19 [12,49; 54,95]) – bei jeweils homogener Datengrundlage (I²=0%). Auch die Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Klinischer Erfolg“ zeigt die Robustheit der Ergebnisse. (OR-Gesamtschätzer [95%-KI] im FEM: 39,32 [14,07; 109,87] nach 1 Injektion und 25,98 [12,42; 54,37] nach der letzten Injektion auch jeweils bei homogener Datenlage (I²=0%). Unter Ausschluss der monozentrischen Studie DUPY-303, in der ein Interessenkonflikt des Erhebers bestand, erfolgte eine weitere Sensitivitätsanalyse, die die Robustheit der Ergebnisse ebenfalls bestätigte. (OR [95%-KI] im REM: 32,94 [11,23; 96,56] nach einer und 23,09 [10,77; 49,51] nach der letzten Injektion).

4.3.1.3.1.1 Veränderung des Bewegungsradius – RCT

Die Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des Bewegungsradius“ (*Range of Motion*, ROM) und sein Verzerrungspotential sind in Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20 zusammengefasst.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“

Studie	Operationalisierung
AUX-CC-857	Veränderung des Bewegungsradius (in Grad gemessen) 30 Tage nach 1 Injektion Veränderung des Bewegungsradius (in Grad gemessen) 30 Tage nach bis zu 3 Injektion
AUX-CC-859	Veränderung des Bewegungsradius (in Grad gemessen) 30 Tage nach 1 Injektion Veränderung des Bewegungsradius (in Grad gemessen) 30 Tage nach bis zu 3 Injektion
DUPY-101	Veränderung des Bewegungsradius (in Prozent gemessen) 30 Tage nach 1 Injektion
DUPY-202	Veränderung des Bewegungsradius (in Grad gemessen) 30 Tage nach 1 Injektion
DUPY-303	Veränderung des Bewegungsradius (in Prozent gemessen) 30 Tage nach 1 Injektion Veränderung des Bewegungsradius (in Prozent gemessen) 30 Tage nach bis zu 3 Injektion In einer <i>post hoc</i> Analyse wurde zusätzlich die Veränderung (in Grad) des Bewegungsradius im Vergleich nach bis zu 3 Injektion gemessen

* Die Studie konnte aufgrund der abweichenden Operationalisierung nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt werden.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AUX-CC-857	niedrig	ja	ja*	nein	nein	niedrig
AUX-CC-859	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-101	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-202	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-303	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

* Modifizierte ITT: jeweils ein Patient bei der Xiapex- und der Placebo-Gruppe wurde ausgeschlossen (siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Mit Ausnahme von Studie DUPY-303 wurden die Veränderungen des Bewegungsradius in allen Studien operationalisiert als **absolute** Veränderung des Bewegungsradius (in Grad). In einer *post hoc* Analyse wurde dann aber auch die Veränderung auf dem gleichen Wege berechnet wie in den anderen Studien, jedoch nur nach der letzten Injektion. Die Veränderung des Bewegungsradius in Grad, wie im Studienbericht angegeben, wird in Tabelle 4-22 und Tabelle 4-24 dargestellt. Auch ändert sich in der DUPY-303 nichts bezüglich des Verzerrungspotentials des Endpunktes, obwohl *post hoc* analysiert, da der Endpunkt objektiv und transparent berechnet werden kann. Auch wurde die Veränderung des Bewegungsradius bei den Studien AUX-CC-857, AUX-CC-859 und DUPY-303 nicht nur nach 1 Injektion sondern auch nach bis zu 3 Injektionen gemessen. Jedoch ergeben sich auch hier keine Unterschiede im Verzerrungspotential nach einer oder nach bis zu 3 Injektionen.

In der Studie DUPY-101 werden Daten zum MP- und PIP-Gelenk getrennt dargestellt, Daten zum Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ werden nur für das MP-Gelenk berichtet.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wurde in allen Studien als niedrig bewertet.

Die Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ sind in Tabelle 4-21 (nach 1 Injektion) bzw. Tabelle 4-23 (nach der letzten Injektion) zusammengefasst.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach 1 Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo			Behandlungsunterschied p-Wert
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	
AUX-CC-857	195	28,3	20,23	102	1,5	11,3	<0,001*
AUX-CC-859	45	28,6	17,41	21	3,6	9,51	<0,001*
DUPY-202	23	38,8	21,90	17	2,3	6,67	<0,001**

* ANOVA mit Treatment, Gelenk und Schweregrad der Kontraktur als Faktoren

** ANOVA mit Treatment als Faktor

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Prozent) nach 1 Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo			Behandlungsunterschied p-Wert
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	
DUPY-303	23	123,9	77,37	12	2,8	9,62	<0,001*

*ANCOVA mit Treatment, Gelenk und Baseline-Variablen als Faktoren

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach der letzten Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo			Behandlungsunterschied p-Wert
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	
AUX-CC-857	193	36,7	21,01	102	4,0	14,77	<0,001*
AUX-CC-859	45	35,4	17,77	21	7,6	14,88	<0,001*
DUPY-303**	23	51,3	13,3	12	1,7	3,98	<0,001***

* ANOVA mit Treatment, Gelenk und Schweregrad der Kontraktur als Faktoren

** Das Ergebnis der *post hoc* Analyse (ist nur für Veränderung des Bewegungsradius nach der letzten Injektion verfügbar)

*** t-Test

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Prozent) nach der letzten Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo			Behandlungsunterschied p-Wert
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	
DUPY-303	23	150,4	89,46	12	4,2	10,63	<0,001*

* ANCOVA mit Treatment, Gelenk und Baseline-Variablen als Faktoren

Der Vergleich zwischen Xiapex und Placebo wurden mit einer Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren *Treatment*, Gelenktyp und Schweregrad der Kontraktur berechnet. Die p-Werte waren also adjustiert, die Mittelwertschätzer sind hingegen nicht adjustiert. Es ist davon auszugehen, dass die mittleren Änderungen in Grad verglichen zum Studienanfang wie in Tabelle 4-21 bzw. Tabelle 4-23 angegeben Rohwerte sind; diese wurden auch als Basis der Meta-Analyse verwendet. Studie DUPY-303 ist gemäß der im Studienbericht durchgeführten Operationalisierung in Tabelle 4-22 und Tabelle 4-24 dargestellt. Auch hier liegt ein

Behandlungsunterschied zugunsten von Xiapex ($p < 0,001$), sowohl nach einer als auch nach der letzten Injektion, vor.

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex und Placebo wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 4, Abbildung 6, Abbildung 7 und Abbildung 9).

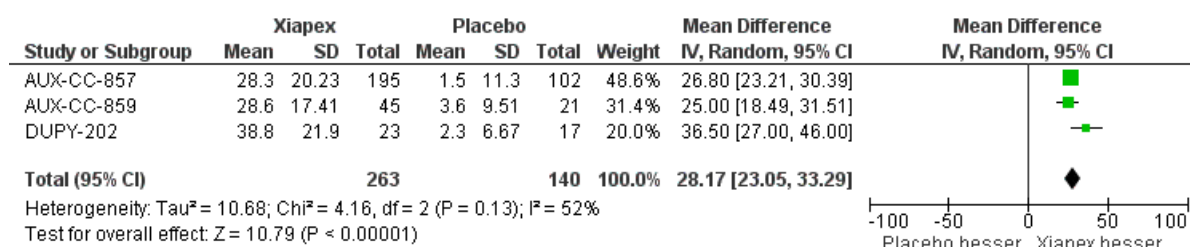


Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach 1 Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo

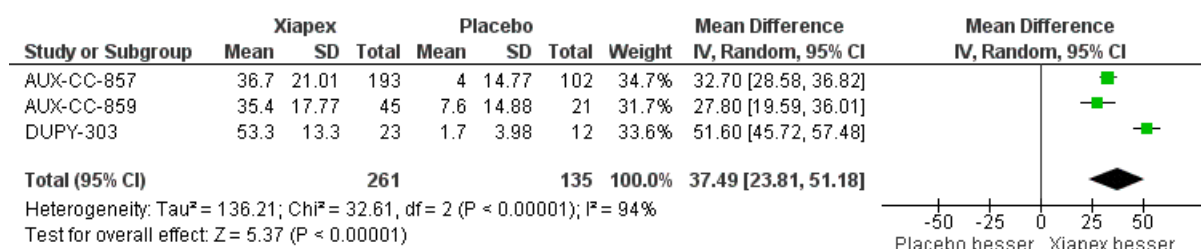


Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach der letzten Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo

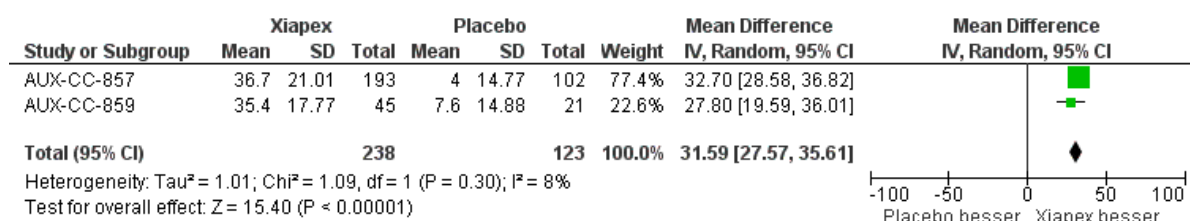


Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach der letzten Injektion (ohne DUPY-303) aus RCT; Xiapex versus Placebo

Für die Meta-Analyse der Veränderung des Bewegungsradius „nach 1 Injektion“ zeigte sich bei heterogenem Bild der einzelnen Studienresultate ($p=0,13$; $I^2=52\%$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Xiapex gegenüber Placebo (Mittelwertdifferenz [95 %-KI] der Meta-Analyse: $28,17^\circ$ [$23,05^\circ$; $33,29^\circ$]). Bei allen eingehenden Studien lag ein konsistenter Effekt in eine Richtung vor, der in Studie DUPY-202 allerdings größer war als in den übrigen

eingeschlossenen Studien. Eine getrennte Betrachtung der MP- und PIP-Gelenke zeigte, dass vor allem die große Verbesserung des Bewegungsradius in den mit Xiapex behandelten PIP-Gelenken in dieser Studie diesen Unterschied bedingte. Auch die zusammenfassende Meta-Analyse der Veränderung des Bewegungsradius **nach der letzten** Injektion zeigte einen statistisch signifikanten Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo in allen Studien (Abbildung 5) auch mit dem Ergebnissen der Studie DUPY-303, die *post hoc* erhoben worden sind und einen sehr großen Effekt haben und daher Ursache der hohen Heterogenität sein kann ($I^2=94\%$). Analysen ohne die Ergebnisse der Studie DUPY-303 (Abbildung 6) zeigen einen signifikanten Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo (Mittelwertdifferenz [95 %-KI] der Meta-Analyse: $31,59^\circ$ [$27,57^\circ$; $35,61^\circ$]) bei niedriger Heterogenität ($p=0,30$; $I^2=8\%$).

Sensitivitätsanalyse bestätigen in die Robustheit der Ergebnisse. Wählt man ein FEM anstatt des REM bei der Meta-Analyse, so ist der gesamte Mittelwertschätzer-Schätzer [95 %-KI]: $27,38^\circ$ [$24,40^\circ$; $30,36^\circ$]. Aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2=94\%$) ist der Gesamtschätzer im FEM nach der letzten Injektion ebenfalls nicht interpretierbar.

Um die Relevanz dieser Effekte einzuschätzen, wurde die Lage des Konfidenzintervalls in Bezug auf eine hergeleitete Irrelevanzgrenze auf Gruppenebene betrachtet. Die Irrelevanzgrenze auf Gruppenebene wurde mittels des vom IQWiG (Stefan Lange) vorgeschlagenen Verfahrens aus einem minimal relevanten Unterschied (*Minimal Important Difference*, MID) approximiert. Der MID war auf der Basis der Daten der Studie AUX-CC-857 mittels eines ankerbasierten Verfahrens hergeleitet worden (Mittelwertdifferenz= $13,5^\circ$, Irrelevanzgrenze für den Mittelwertvergleich auf Gruppenebene= $13,5^\circ \times 0,4=5,4^\circ$) (Witthaut et al., 2011, Witthaut et al., 2010). Als Anker diente der patientenrelevante Endpunkt „Patientenzufriedenheit“ (Pfizer Ltd., 2010c). Es werden nun noch die standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) des Endpunktes „Veränderung des Bewegungsradius“ in Abbildung 7 nach 1 Injektion, in Abbildung 8 nach der letzten Injektion und in Abbildung 9 nach der letzten Injektion ohne die Studie DUPY-303.

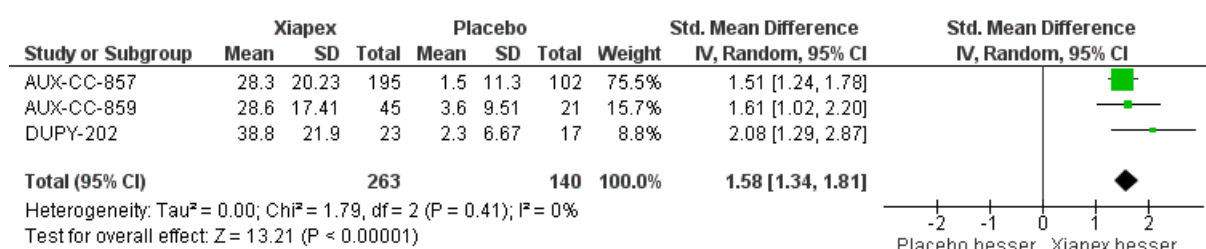


Abbildung 7: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach 1 Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo

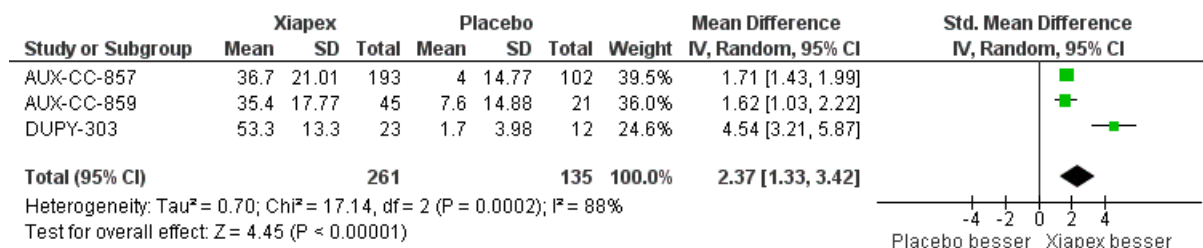


Abbildung 8: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach der letzten Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo

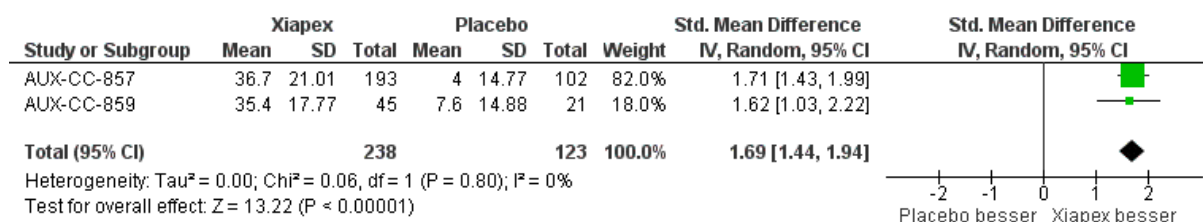


Abbildung 9: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ (in Grad) nach der letzten Injektion (ohne DUPY-303) aus RCT; Xiapex versus Placebo

Da sowohl der Gesamtschätzer als auch das gesamte Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz über der Irrelevanzgrenze für Gruppenunterschiede (ohne die Studie DUPY-303, die Ursache der hohen Heterogenität ist), ja sogar über dem MID für den individuellen Vorher-Nachher-Vergleich liegt, ist von einer Relevanz des Effekts von Xiapex gegenüber Placebo auszugehen. Die standardisierte Effektgröße (Hedges' g) belegt den statistisch signifikanten und relevanten Vorteil für Xiapex gegenüber Placebo (Hedges' g [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,58 [1,34; 1,81] nach 1 Injektion und 1,69 [1,44; 1,94] nach der letzten Injektion).

4.3.1.3.1.2 Veränderung der Kontraktur – RCT

Die Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ des behandelten Gelenks und sein Verzerrungspotential sind in Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26 zusammengefasst.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“

Studie	Operationalisierung
AUX-CC-857	Veränderung (in Prozent) der Kontraktur des primären Gelenks im Vergleich zur Baseline Kontraktur nach 1 Injektion Veränderung (in Prozent) der Kontraktur des primären Gelenks im Vergleich zur Baseline Kontraktur nach bis zu 3 Injektion, gemessen: 100*(Ausgangskontraktur minus der letzten verfügbare Kontraktur nach einer bzw. nach bis zu 3 Injektion geteilt durch die Ausgangskontraktur)
AUX-CC-859	Veränderung (in Prozent) der Kontraktur des primären Gelenks im Vergleich zur Baseline Kontraktur nach 1 Injektion Veränderung (in Prozent) der Kontraktur des primären Gelenks im Vergleich zur Baseline Kontraktur nach bis zu 3 Injektion, gemessen: 100*(Ausgangskontraktur minus der letzten verfügbare Kontraktur nach einer bzw. nach bis zu 3 Injektion geteilt durch die Ausgangskontraktur)
DUPY-101	Veränderung (in Grad) der Kontraktur im Vergleich zur Baseline Kontraktur nach 1 Injektion, gemessen durch Goniometrie
DUPY-202	Absolute Veränderung der Kontraktur des primären Gelenks im Vergleich zur Baseline Kontraktur (in Grad) nach 1 Injektion In einer <i>post hoc</i> Analyse wurde die Veränderung (in Prozent) der Kontraktur Gelenks im Vergleich zur Baseline Kontraktur nach 1 Injektion gemessen: 100*(Ausgangskontraktur minus der letzten verfügbare Kontraktur nach einer bzw. nach bis zu 3 Injektion geteilt durch die Ausgangskontraktur)
DUPY-303	Veränderung (in Prozent) der Kontraktur des primären Gelenks im Vergleich zur Baseline Kontraktur nach 1 Injektion Veränderung (in Prozent) der Kontraktur des primären Gelenks im Vergleich zur Baseline Kontraktur nach bis zu 3 Injektion, gemessen: 100*(Ausgangskontraktur minus der letzten verfügbare Kontraktur nach einer bzw. nach bis zu 3 Injektion geteilt durch die Ausgangskontraktur)

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AUX-CC-857	niedrig	ja	ja*	nein	nein	niedrig
AUX-CC-859	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-101	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-202	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-303	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

* Modifizierte ITT: jeweils ein Patient in der Xiapex- und der Placebo-Gruppe wurde ausgeschlossen (siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)

Mit Ausnahme von Studie DUPY-202 und DUPY-101 wurde die Veränderung der Kontraktur des behandelten Gelenks in allen Studien operationalisiert als **prozentuale** Veränderung der Kontraktur. Für die Studie DUPY-202 wurde in einer *post hoc* Analyse auch die prozentuale Veränderung auf dem gleichen Wege berechnet wie in den anderen Studien. Die Veränderung der Kontraktur in Grad, wie im Studienbericht angegeben, wird für die Studie DUPY-202 in Tabelle 4-28 dargestellt. Auch ändert sich in der DUPY-202 nichts bezüglich des Verzerrungspotentials des Endpunktes, obwohl *post hoc* analysiert, da der Endpunkt objektiv und transparent berechnet werden kann. In der Studie DUPY-101 werden Daten zum MP- und PIP-Gelenk getrennt dargestellt, Daten zum Endpunkt Veränderung der Kontraktur werden nur für das MP-Gelenk berichtet.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wurde in allen Studien trotz der unterschiedlichen Zeitpunkte (nach einer oder nach bis zu 3 Injektionen) der Kontrakturmessung als niedrig bewertet, da es keine Unterschiede in der Verblindung, in der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips oder sonstige Punkte oder Hinweise, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, gab. Die Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ sind in Tabelle 4-27 (nach 1 Injektion) bzw. Tabelle 4-29 (nach der letzten Injektion) zusammengefasst.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach 1 Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo			Behandlungsunterschied p-Wert
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	
AUX-CC-857	203	64,8	34,60	103	4,7	20,81	<0,001*
AUX-CC-859	45	58,5	31,74	21	6,0	47,6	<0,001*
DUPY-202	23	85,9	29,59	17	1,5	12,64	<0,001**
DUPY-303	23	84,1	26,37	12	0,0		<0,001***

* ANOVA mit Treatment, Gelenk und Schweregrad der Kontraktur als Faktoren

** t-Test

*** basiert auf einer ANCOVA mit Behandlung als Faktor und Gelenktyp und Ausgangswert als Kovariate

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Grad) nach 1 Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo			Behandlungsunterschied p-Wert
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	
DUPY-202	23	-40,0	22,58	17	-0,6	4,29	<0,001*

* ANOVA mit Treatment als Faktor

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo			Behandlungsunterschied p-Wert
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	
AUX-CC-857	203	79,3	32,58	103	8,6	30,78	<0,001*
AUX-CC-859	45	70,5	29,21	21	13,6	26,10	<0,001*
DUPY-303	23	95,6	13,02	12	0,0		<0,001**

* ANOVA mit Treatment, Gelenk und Schweregrad der Kontraktur als Faktoren

** ANCOVA mit Treatment, Gelenk und den Baseline Variablen als Faktoren

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex und Placebo wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 14 und Abbildung 15).

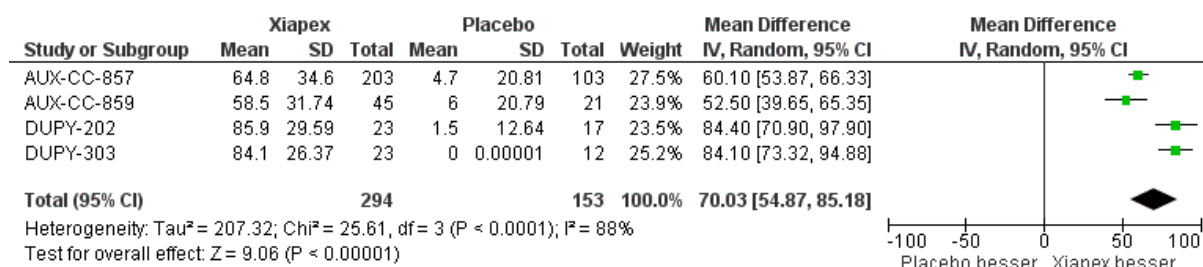


Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach 1 Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo

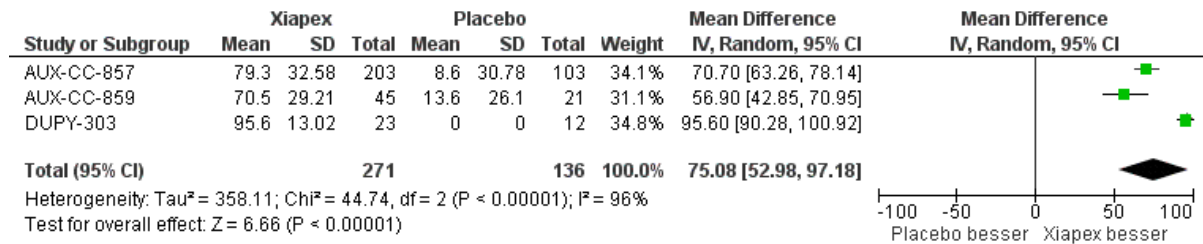


Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo

Die Meta-Analysen des Endpunktes „Veränderung der Kontraktur“ (Abbildung 10 und Abbildung 11) zeigen sehr heterogene Ergebnisse der Einzelstudien (I²=88% bzw. 96%). Der Gesamtschätzer ist daher nicht interpretierbar, wird aber dennoch dargestellt, da die Software Revman das I² nur im Zusammenhang mit dem Gesamtschätzer angibt. Die Heterogenität ist auf die Ergebnisse der Studie DUPY-303 zurückzuführen. In dieser Studie veränderte sich in der Placebo-Gruppe bei keinem der Patienten die Kontraktur verglichen zum Ausgangswert, sowohl nach der ersten, als auch nach der letzten Injektion, d. h. die beobachtete Zielvariable wies keine Streuung auf. Um alle Studienergebnis im *Forest Plot* graphisch darzustellen, wurde für die Meta-Analyse die Standardabweichung (*Standard Deviation, SD*) der mittleren Veränderung der Placebo-Gruppe der Studie DUPY-303 künstlich auf einen Wert von 0,00001 korrigiert. Alle Einzelstudien zeigen jedoch signifikante Schätzer zugunsten Xiapex. Sensitivitätsanalysen mit dem Fixed-Effect-Modell bestätigen die hohe Heterogenität (I²=88% und 96%) und die signifikanten Einzelergebnisse. Eine weitere Sensitivitätsanalyse (Abbildung 12 und Abbildung 13) zeigen die *Forest-Plots* ohne die Studien DUPY-303 und DUPY-202, die die Ergebnisse *post hoc* lieferte:

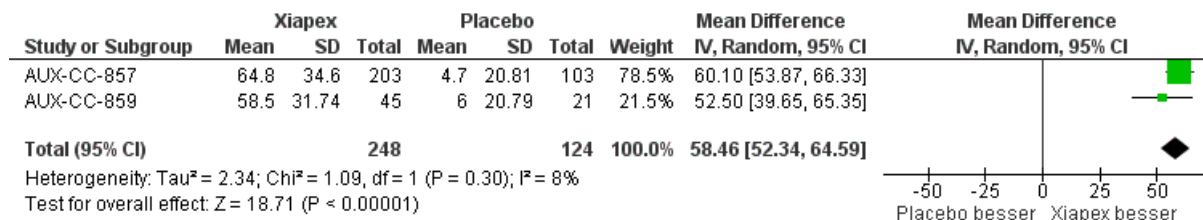


Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach 1 Injektion aus RCT (ohne DUPY-303); Xiapex versus Placebo

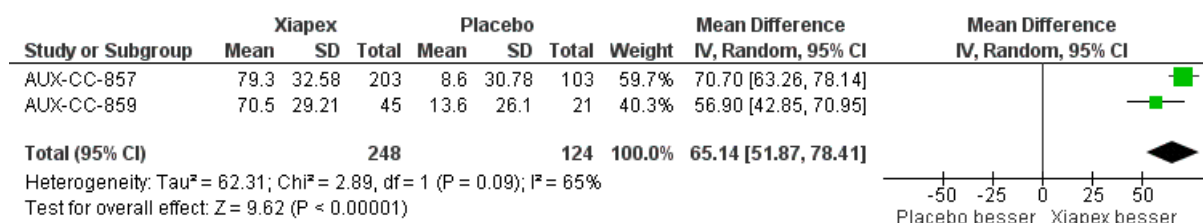


Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion (ohne Studie DUPY-303) aus RCT; Xiapex versus Placebo

Diese Analysen zeigen bei niedriger und moderater Homogenität ($I^2=8\%$ und 65%) für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ nach 1 und nach der letzten Injektion signifikante Ergebnisse zugunsten von Xiapex (Mittelwertdifferenz nach 1 Injektion [95% -KI]: 58,46 [52,34; 64,59] und nach der letzten Injektion: 65,14 [51,87; 78,41]).

Für die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz wurde Studie DUPY-303 ausgeschlossen. Die Ergebnisse der Meta-Analysen ergaben für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ einen Beleg für einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo (Abbildung 14 und Abbildung 15).

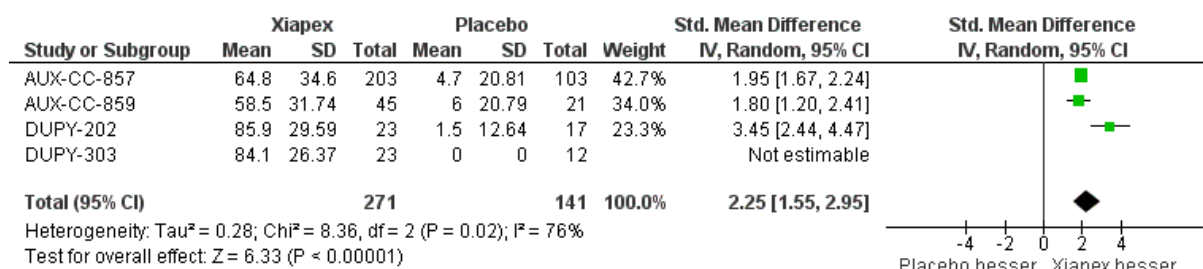


Abbildung 14: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwerte) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach 1 Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo

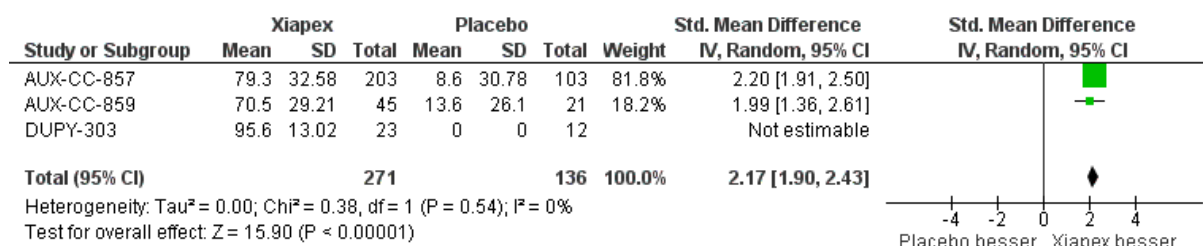


Abbildung 15: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwerte) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion aus RCT; Xiapex versus Placebo

Das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) lag vollständig oberhalb 0,8 und deutete auf einen starken Effekt hin. (Hedges' g [95% -KI]: 2,25 [1,55; 2,95] nach 1 Injektion und 2,17 [1,90; 2,43] nach der letzten Injektion).

4.3.1.3.1.3 Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung – RCT

Die Operationalisierung von Endpunkt „Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung“ und sein Verzerrungspotential sind in Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31 zusammengefasst.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt „Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung“

Studie	Operationalisierung
AUX-CC-857	Patienten wurden am Ende der doppelblinden Phase (nach bis zu 3 Injektionen) gebeten, ihre Zufriedenheit mit der Behandlung anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala (von sehr zufrieden bis sehr unzufrieden) zu beurteilen
AUX-CC-859	Patienten wurden am Ende der doppelblinden Phase (nach bis zu 3 Injektionen) gebeten, ihre Zufriedenheit mit der Behandlung anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala (von sehr zufrieden bis sehr unzufrieden) zu beurteilen
DUPY-101	Nicht erhoben
DUPY-202	Nicht erhoben
DUPY-303	Nicht erhoben

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AUX-CC-857	niedrig	ja	ja *	nein	nein	niedrig
AUX-CC-859	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

* Modifizierte ITT: jeweils ein Patient in der Xiapex- und der Placebo-Gruppe wurde ausgeschlossen (siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wurde in allen Studien als niedrig bewertet.

Der Endpunkt Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung wurde am Ende der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-32 zusammengefasst.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt „Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung“ (am Ende der Therapie)

Studie	Einschätzung	Xiapex n (%)	Placebo n (%)	p-Wert
AUX-CC-857	Sehr zufrieden	131 (68,2)	24 (23,8)	<0,001*
	Ziemlich zufrieden	36 (18,8)	8 (7,9)	
	Weder noch	10 (5,2)	16 (15,8)	
	Ziemlich unzufrieden	6 (3,1)	12 (11,9)	
	Sehr unzufrieden	9 (4,7)	41 (40,6)	
	Fehlend	12	3	
AUX-CC-859	Sehr zufrieden	27 (60,0)	3 (15,0)	<0,001*
	Ziemlich zufrieden	12 (26,7)	3 (15,0)	
	Weder noch	5 (11,1)	8 (40,0)	
	Ziemlich unzufrieden	0 (0,0)	2 (10,0)	
	Sehr unzufrieden	1 (2,2)	4 (20,0)	
	Fehlend	0	1	

* Cochran-Mantel-Haenszel Test mit Rangstufen

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex und Placebo wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 16). Als zufrieden mit der Therapie gelten die Patienten, deren Einschätzung „sehr zufrieden“ oder „ziemlich zufrieden“ war. Als Gesamtzahl wurden alle Patienten, also auch die, deren Einschätzung fehlt, in die Analyse einbezogen.

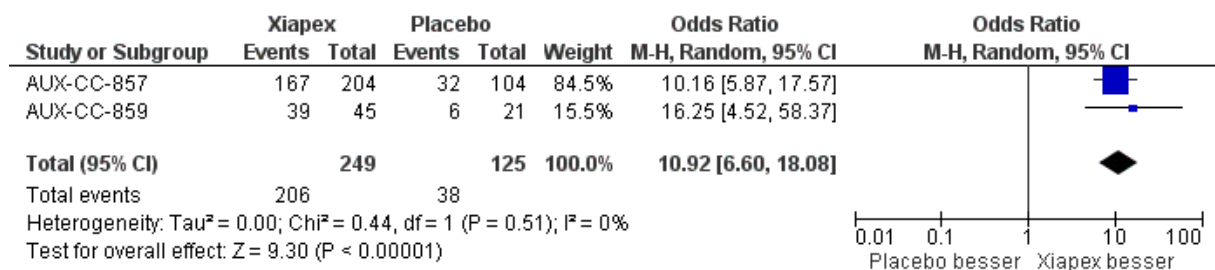


Abbildung 16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex versus Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt „Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung“ zeigt einen deutlichen, statistisch signifikanten Unterschied (OR-Gesamtschätzer [95%-KI]: 10,92 [4,52; 18,08]) zugunsten der Xiapex-Gruppe bei homogener Datenlage (I²=0%). Die Verwendung eines FEM anstelle eines REM bei der Meta-Analyse bestätigen das Ergebnis: OR-Gesamtschätzer [95%-KI]: 10,91 [4,52; 18,08] bei I²=0%).

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Die Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse und sein Verzerrungspotential sind in Tabelle 4-33 und Tabelle 4-34 zusammengefasst.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
AUX-CC-857	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^a Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse ^a Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a
AUX-CC-859	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^a Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse ^a Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a
DUPY-101	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^a Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse ^a Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a
DUPY-202	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^a Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse ^a Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a
DUPY-303	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^a Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse ^a Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a

^a Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in den Studien vorhandenen Definitionen verwendet.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips*	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AUX-CC-857	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
AUX-CC-859	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-101	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-202	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DUPY-303	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird die *Safety*-Population zugrunde gelegt

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unerwünschte Ereignisse (*adverse events*) und schwerwiegende (*serious adverse events*) unerwünschte Ereignisse entsprechen den Definitionen in den Studien. Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls laut Studienprotokoll als Ereignisse definiert, die vom behandelnden Arzt als möglich, wahrscheinlich oder definitiv mit der Behandlung in Beziehung stehend beurteilt wurden (*related adverse events*).

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wurde in allen Studien als niedrig bewertet. Für die Analyse wurde in allen Studien die *Safety*-Population zugrunde gelegt, das heißt alle Patienten, die mindestens 1 Injektion erhalten haben.

Tabelle 4-35 fasst die Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen zusammen. Bei den Angaben handelt es sich um Patientenzahlen und nicht um Ereigniszahlen. Bei den Daten zur Sicherheit aus der Studie DUPY-101 wurden aufgrund der Datenverfügbarkeit nur Patienten mit behandeltem MP-Gelenk betrachtet.

Tabelle 4-35: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Gesamtrate therapiebezogener* unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
AUX-CC-857	308				
Xiapex	204	198 (97,1)	197 (96,6)	7 (3,4)*	3 (1,5) [§]
Placebo	104	49 (47,1)	22 (21,2)	1 (1,0) [#]	0 (0,0)
AUX-CC-859	66				
Xiapex	45	45 (100,0)	45 (100,0)	1 (2,2) [§]	0 (0,0)
Placebo	21	12 (57,1)	8 (38,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
DUPY-101 ^{&}	36				
Xiapex	18	17 (94,4)	16 (88,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Placebo	18	5 (27,8)	2 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
DUPY-202	80				
Xiapex 10.000U	23	21 (91,3)	20 (87,0)	1 (4,3) [#]	0 (0,0)
Placebo	17	11 (64,7)	7 (41,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
DUPY-303	35				
Xiapex	23	23 (100,0)	23 (100,0)	2 (8,7) [#]	0 (0,0)
Placebo	15	12 (80,0)	8 (53,3)	1 (8,3) [#]	0 (0,0)

* unerwünschtes Ereignis, das vom behandelnden Arzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Beziehung stehend beurteilt wurde

[§] Abbruch wegen *injection site pain (severe)*, *dizziness (mild)*, *complex regional pain syndrome* (moderates schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)

[#] Keine Beziehung zur Studienmedikation

[§] Der Kausalzusammenhang wurde vom Prüfarzt als „wahrscheinlich“ eingestuft (Bandverletzung).

[&] Die Daten zur Sicherheit sind nur für Analyse A (Patienten mit MP-Gelenk) vorhanden.

Fast alle unerwünschten Ereignisse, die in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel beobachtet wurden, waren leichter oder moderater Natur und auf die behandelte Hand beschränkt.

Abbildung 17 zeigt die Meta-Analyse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse; Abbildung 18 die Meta-Analyse der therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse.

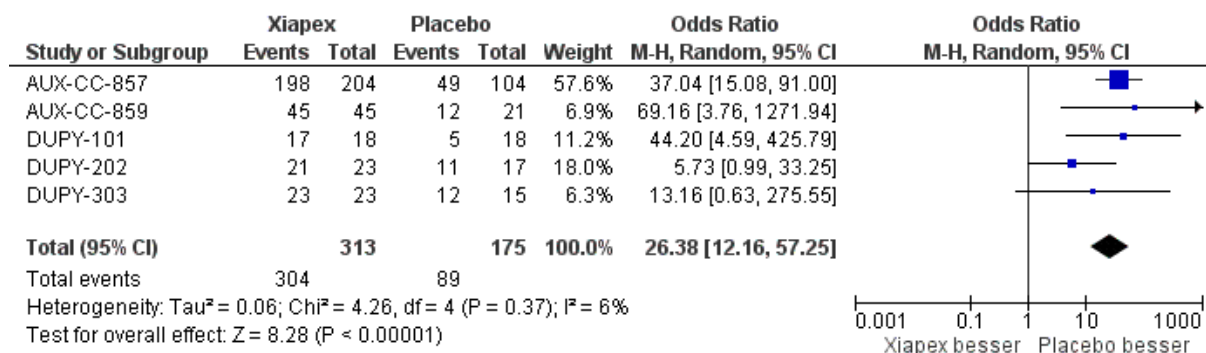


Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Xiapex versus Placebo

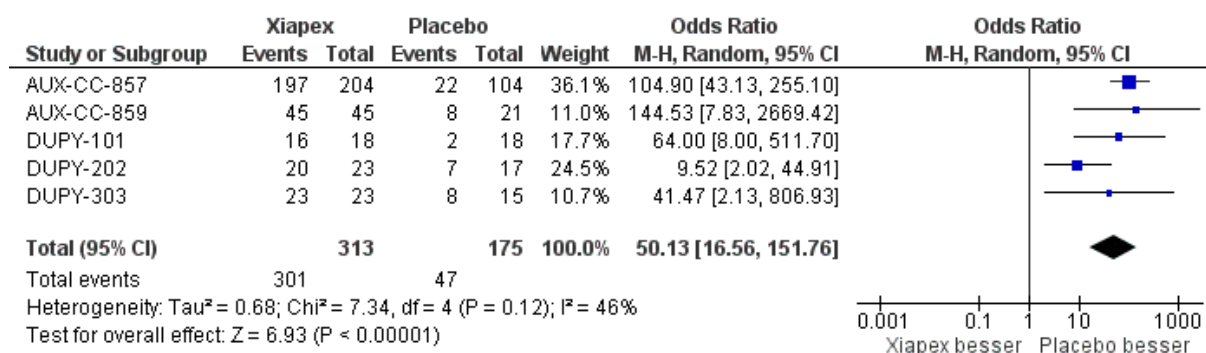


Abbildung 18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Xiapex versus Placebo

Die Meta-Analyse unerwünschter Ereignisse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Xiapex-Gruppe. Die Heterogenität der eingehenden Daten ist für den Endpunkt gering (I²=6%). Bei etwas höherer Heterogenität (I²=46%) zeigt der Endpunkt „Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse“ einen signifikanten Unterschied zugunsten Placebo. Sensitivitätsanalysen (FEM anstatt REM) zeigen die Robustheit der Ergebnisse.

Um einen genaueren Eindruck zu bekommen, welche unerwünschten Ereignisse dokumentiert wurden, werden die beobachteten unerwünschten Ereignisse und die therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse betrachtet. Die insgesamt am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (>25% aller Patienten) nach Xiapex-Behandlung, die kausal mit Xiapex assoziiert waren, umfassten periphere Ödeme, Kontusionen, Schmerzen oder Hautblutungen im Bereich der Injektionsstelle, Schmerzen in den Extremitäten sowie Schmerz- oder Druckempfindlichkeit (Tenderness) und Hautblutungen (Ekchymose). Diese Nebenwirkungen sind typische Begleiterscheinungen einer Injektion (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-36: Die häufigsten, therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Häufigste*, therapiebezogene unerwünschten Ereignisse	AUX-CC- 857 N=204 n (%)	AUX-CC- 859 N=45 n (%)	DUPY- 101 ^{&} N=18 n (%)	DUPY-202 N=23 n (%)	DUPY-303 N=23 n (%)	Gesamt N=313 n (%)
periphere Ödeme	148 (72,5)	35 (77,8)	10 (55,56)	15 (65,2)	23 (100)	231 (73,8)
Kontusion	104 (51,0)	33 (43,3)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	139 (51,1)
Schmerzen der Injektionsstelle	66 (32,4)	17 (37,8)	2 (11,11)	1 (4,3)	23 (100,0)	109 (34,8)
Blutungen an der Injektionsstelle/ Hämorrhagie	76 (37,3)	19 (42,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	95 (32,2)
Ekchymose/ Hautblutung	51 (25,0)	19 (42,2)	0 (0,0)	9 (39,1)	12 (52,2)	91 (30,8)
Schmerzen in Extremitäten	63 (30,9)	22 (48,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	85 (28,8)
Schmerz-/ Druckempfindlichkeit (Tenderness)	54 (26,5)	6 (13,3)	0 (0,0)	15 (65,2)	2 (8,7)	77 (26,1)

* Bei Gesamt >25% der Patienten nach Xiapex-Behandlung berichtet

& Nur für Patienten mit Operation des MP-Gelenks

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren periphere Ödeme, Kontusionen, Schmerzen oder Blutungen im Bereich der Injektionsstelle. Außerdem wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie Sehnenrupturen, Bandverletzungen oder komplexe regionale Schmerzsyndrome (CRPS / Morbus Sudeck) im Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel beobachtet (insgesamt 7 von 204 Patienten [3,4%] in Studie AUX-CC-857, 1 von 45 [2,2%] bzw. 23 Patienten [4,3%] in den Studien AUX-CC-859 und DUPY-202 und 2 von 23 Patienten [8,7%] in Studie DUPY-303). In Studie DUPY-101 wurden für Patienten mit MP-Gelenk keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Die Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der weiteren RCT wurde in einer Meta-Analyse zusammengefasst (Abbildung 19).

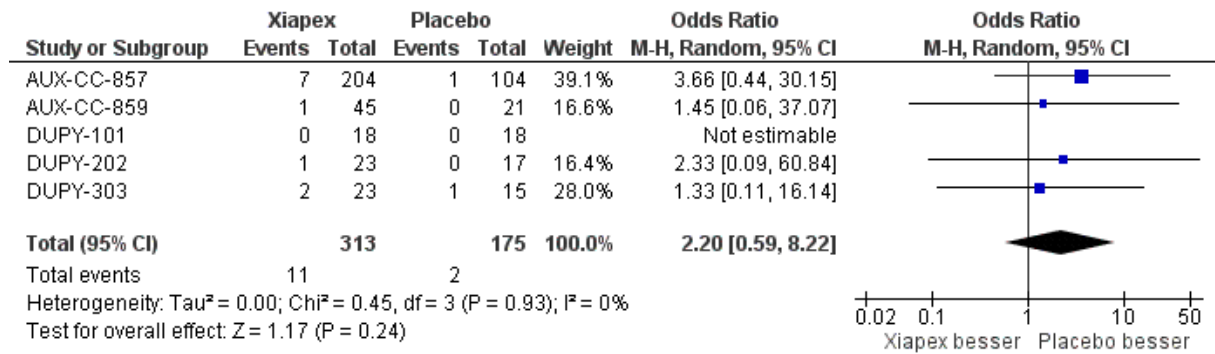


Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Xiapex versus Placebo

Die Meta-Analysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten keinen signifikanten Effekt. Auch hier demonstriert die Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Ergebnisse.

In der Gruppe der Xiapex-Patienten wurden 11, in der Placebo-Gruppe wurden 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse verdeutlicht, dass die Xiapex-Injektion gegenüber der Placebo-Intervention keinen Schaden verursacht.

Um einen genaueren Eindruck zu bekommen, welche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert wurden und in welchem Zusammenhang diese zur Studienmedikation stehen, sind die nach Xiapex-Behandlung beobachteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse hinsichtlich ihres Schweregrades und ihres kausalen Zusammenhangs zur Studienmedikation Xiapex in Tabelle 4-37 gelistet.

Tabelle 4-37: Übersicht der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alter / Geschlecht	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	Schweregrad	Zusammenhang* mit Studienmedikation
DUPY-202	83 / weiblich	Adenokarzinom der Lunge	--	--
AUX-CC-857	61 / männlich	Sehnenruptur des kleinen Fingers links	moderat	wahrscheinlich
AUX-CC-857	66 / weiblich	Komplexes regionales Schmerzsyndrom	moderat	wahrscheinlich führte zum Studienabbruch
AUX-CC-857	76 / weiblich	Sehnenruptur des kleinen Fingers links	schwerwiegend	wahrscheinlich
AUX-CC-857	51 / männlich	Spinale Fusion surgery	moderat	Kein Zusammenhang
AUX-CC-857	75 / männlich	Herzinfarkt	schwerwiegend	Kein Zusammenhang
AUX-CC-857	61 / männlich	Panikattacke	moderat	Kein Zusammenhang
AUX-CC-857	73 / weiblich	Streckmuskelschwäche im kleinen Finger rechts	moderat	Kein Zusammenhang
AUX-CC-859	61 / männlich	Ligamentverletzung des kleinen Fingers links	schwerwiegend	wahrscheinlich
DUPY-303	64 / männlich	Zerebrovaskuläre Erkrankung	schwerwiegend	Kein Zusammenhang
DUPY-303	61 / männlich	Zerebrovaskuläre Erkrankung	moderat	Kein Zusammenhang

* schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, das vom behandelnden Arzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Beziehung stehend beurteilt wurde

Abbildung 20 bildet die Analyse der Therapieabbrüche aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Xiapex- und Placebo-Behandlung ab.

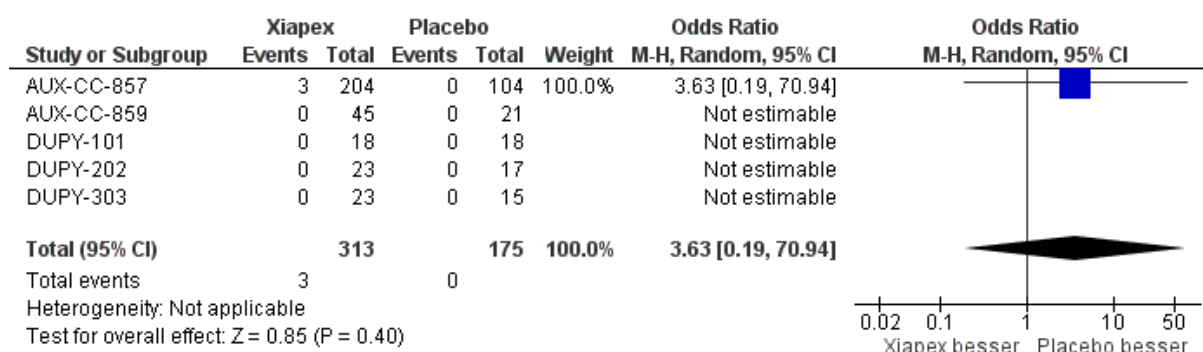


Abbildung 20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Xiapex versus Placebo

Die Meta-Analyse für Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt keinen signifikanten Effekt. Auch hier bestätigen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse.

Um einen genaueren Eindruck zu bekommen, welche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch führten, sind in Tabelle 4-38 die 2 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, näher beschrieben.

Tabelle 4-38: Übersicht der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alter / Geschlecht	Unerwünschtes Ereignis	Schweregrad	Zusammenhang* mit Studienmedikation
AUX-CC-857	64 / männlich	Schmerzen an der Einstichstelle	schwerwiegend	wahrscheinlich
AUX-CC-857	68 / männlich	Schwindel	leicht	wahrscheinlich

* Unerwünschtes Ereignis, das vom behandelnden Arzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Beziehung stehend beurteilt wurde

4.3.1.3.1.5 Rezidivrate – RCT

Die RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel decken lediglich den Abschnitt der aktiven Behandlung mit Xiapex bzw. Placebo und die darauffolgenden 30 Tage ab. Das Auftreten von Rezidiven wird in der Regel in den ersten Jahren nach einer Intervention beobachtet. Aus diesem Grund wurden die in RCT mit Xiapex behandelten Patienten in offene Extensionsstudien eingeschlossen und über bis zu 5 Jahre beobachtet.

Aus diesem Grund wurde zum Endpunkt „Rezidivrate“ eine separate Literaturrecherche nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel sowie Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.3.1.2), die unabhängig vom Studiendesign umfassende Daten zur Rezidivrate infolge einer Behandlung liefern.

Da insbesondere zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex keine Langzeitdaten zur Rezidivrate aus RCT vorliegen, wird dieser Endpunkt auf Grundlage nicht randomisierter Studien betrachtet (Abschnitt 4.5.2) und in als weitere Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

A priori wurden für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“ Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale durchgeführt:

- Gelenktyp des primär behandelten Gelenks
- Schweregrad der Kontraktur des primär behandelten Gelenks

Post hoc wurden darüber hinaus je nach Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten Subgruppenanalysen zu folgenden Parametern durchgeführt:

- Geschlecht
- Alter
- Tubiana-Stadium (sowohl einzelne Kategorien als auch gruppiert als Stadien I+II und III+IV)

Tabelle 4-39: Übersicht über die Verfügbarkeit von Subgruppenresultaten für die vorgesehenen Subgruppenmerkmale

Studie	Endpunkt	Geschlecht	Alter	Gelenktyp	Schweregrad	Tubiana
AUX-CC-857	Klinischer Erfolg	•	•	•	•	•
	Veränderung ROM	•	•	•	•	-
	Veränderung der Kontraktur	-	-	•	•	•
AUX-CC-859	Klinischer Erfolg	•	•	•	•	•
	Veränderung ROM	•	•	•	•	-
	Veränderung der Kontraktur	-	-	•	•	•
DUPY-303	Klinischer Erfolg	•	•	•	-	-
	Veränderung ROM	•	•	•	•	-
	Veränderung der Kontraktur	-	-	•	•	-
DUPY-202	Klinischer Erfolg	•	•	•	•	-
	Veränderung ROM	•	•	•	•	-
	Veränderung der Kontraktur	-	-	•	•	-
DUPY-101	Klinischer Erfolg	-	-	•	-	-
	Veränderung ROM	-	-	•	-	-
	Veränderung der Kontraktur	-	-	•	-	-

Alle Studienprotokolle sahen „Gelenktyp“ als Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung vor und ermöglichten so valide Betrachtungen für Subgruppen hinsichtlich dieses Faktors. Ferner stellten alle Studien Resultate getrennt nach Gelenktyp des primären Gelenks (MP-Gelenk oder PIP-Gelenk) dar. Daher wurden Meta-Analysen patientenrelevanter Endpunkte getrennt nach Geschlecht durchgeführt, auch wenn keine Interaktion zwischen dem Gelenktyp und dem Behandlungseffekt bestand. Für die Studie DUPY-101 lagen für die Endpunkte „Veränderung ROM“ und „Veränderung der Kontraktur“ nur Ergebnisse für den Gelenktyp MP vor.

Für die pivotalen Studien war zusätzlich der Schweregrad der Kontraktur ein Faktor, hinsichtlich dessen die Randomisierung stratifiziert wurde. Daher wurden Meta-Analysen des patientenrelevanten Endpunkts „Klinischer Erfolg“ getrennt nach Schweregrad durchgeführt und dargestellt.

Die Subgruppen wurden wie folgt operationalisiert: Für den Gelenktyp des vor Randomisierung als „primär zu behandelnden“ selektierten Gelenks wurden MP- und PIP-Gelenke unterschieden. Die Definition des Schweregrads der Kontraktur des primären Gelenks wurde nach Gelenktyp differenziert. Für das MP-Gelenk bestand eine leichte Kontraktur, falls die Kontraktur des primären Gelenks vor Randomisierung 50° oder weniger betrug ($\leq 50^\circ$) und eine schwere Kontraktur, falls ein Streckdefizit von mehr als 50° gemessen wurde. Für das PIP-Gelenk waren die entsprechenden Cut-offs $\leq 40^\circ$ (leichte Kontraktur) oder $>40^\circ$ (schwere Kontraktur).

Zusätzliche *post hoc* Analysen zeigen Subgruppen-Analysen stratifiziert nach Alter und Geschlecht. Für die Endpunkte Veränderung des Bewegungsradius und Veränderung der Kontraktur wurden nur die Ergebnisse nach der letzten Injektion analysiert beziehungsweise für die DUPY-202 das Ergebnis nach 1 Injektion.

Die Stratifizierung nach Tubiana-Stadium wurde *post hoc* von der Zulassungsbehörde verlangt. Für diese Stratifizierung stehen nur die Studien AUX-CC-857 und AUX-CC-859 mit den Endpunkten Klinischer Erfolg und Veränderung der Kontraktur zur Verfügung (Pfizer Ltd., 2010a).

4.3.1.3.2.1 Klinischer Erfolg stratifiziert nach Gelenktyp – RCT

Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 fassen die Ergebnisse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion und nach der letzten Injektion zusammen, jeweils stratifiziert nach Gelenktyp.

Tabelle 4-40: Klinischer Erfolg nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	Total	ja (%)	nein (%)	Total	ja (%)	nein (%)
MP						
AUX-CC-857	133	60 (45,1)	73 (54,9)	69	0 (0,0)	69 (100)
AUX-CC-859	20	9 (45,0)	11 (55,0)	11	1 (9,1)	10 (90,9)
DUPY-101	18	14 (77,8)	4 (32,2)	18	2 (11,1)	16 (88,9)
DUPY-202	16	13 (81,3)	3 (18,7)	10	0 (0,0)	10 (100,0)
DUPY-303	14	10 (71,4)	4 (28,6)	7	0 (0,0)	7 (100,0)
PIP						
AUX-CC-857	70	19 (27,1)	51 (72,9)	34	1 (2,9)	33 (97,1)
AUX-CC-859	25	3 (12,0)	22 (88,0)	10	0 (0,0)	10 (100,0)
DUPY-101	7	5 (71,4)	2 (28,6)	6	0 (0,0)	6 (100,0)
DUPY-202	7	5 (71,4)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	7 (100,0)
DUPY-303	9	6 (66,7)	3 (33,3)	5	0 (0,0)	5 (100,0)

Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

* Cochran-Mantel-Haenszel Test (stratifiziert nach Gelenk und Schweregrad der Kontraktur)

** basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test (stratifiziert nach Gelenk)

*** Exakter Test nach Fisher

**** Cochran-Mantel-Haenszel Test (kontrolliert für Zentrum)

Tabelle 4-41: Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	Total	ja (%)	nein (%)	Total	ja (%)	nein (%)
MP						
AUX-CC-857	133	102 (76,6)	31 (23,3)	69	5 (7,2)	64 (92,8)
AUX-CC-859	20	13 (65,0)	7 (35,0)	11	1 (9,1)	10 (90,9)
DUPY-303	14	12 (85,7)	2 (14,3)	7	0 (0,0)	7 (100,0)
PIP						
AUX-CC-857	70	28 (40,0)	42 (60,0)	34	2 (5,9)	32 (94,1)
AUX-CC-859	25	7 (28,0)	18 (72,0)	10	0 (0,0)	10 (100,0)
DUPY-303	9	9 (100,0)	0 (0,0)	5	0 (0,0)	5 (100,0)

Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

* Cochran-Mantel-Haenszel Test (stratifiziert nach Gelenk und Schweregrad der Kontraktur)

** Cochran-Mantel-Haenszel Test (stratifiziert nach Gelenk)

Insgesamt hatten in der Studie AUX-CC-859 mehr Patienten eine vorangegangene chirurgische Behandlung, mehr betroffene PIP-Gelenke und eine schwerwiegendere

Erkrankung verglichen zur *Baseline*. Bei Patienten mit vorangegangener chirurgischer Behandlung kann der postoperative Heilungsverlauf (d. h. Narbengewebe, etc.) den Effekt von Xiapex beeinträchtigt haben und zu etwas geringerer Wirksamkeit geführt haben als bei Patienten ohne vorangegangene chirurgische Behandlung (Pfizer Ltd., 2010a).

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex und Placebo wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 21 und Abbildung 22).

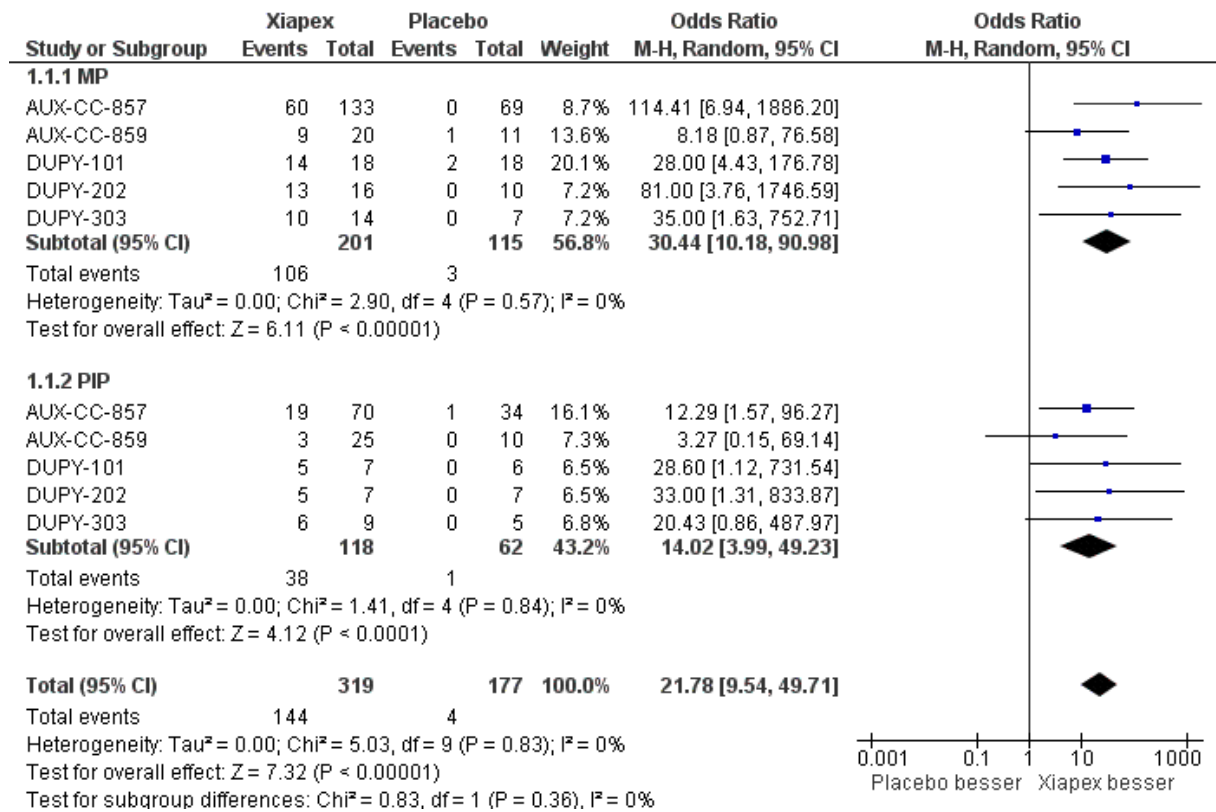


Abbildung 21: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT; Xiapex versus Placebo

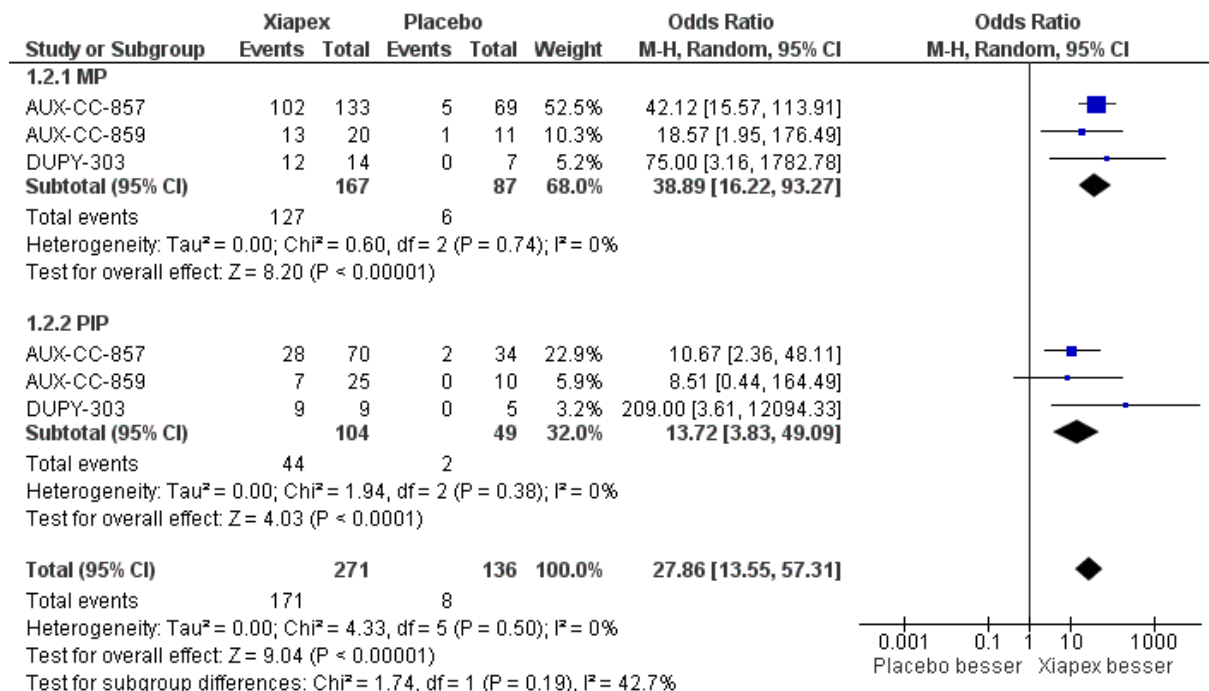


Abbildung 22: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Betrachtet man jeweils den Interaktionstest, ergibt sich nach 1 Injektion für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“ kein statistisch signifikantes Ergebnis für den Vergleich von Xiapex und Placebo ($p=0,36$), nach der letzten Injektion aber ein signifikantes Ergebnis zwischen den Subgruppen ($p=0,19$). Die Interaktion war jedoch nicht qualitativer, sondern quantitativer Natur: Sowohl für das MP-Gelenk (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 38,89 [16,22; 93,27]) als auch für das PIP-Gelenk (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 13,72 [3,83; 49,09]) konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Xiapex gegenüber Placebo gezeigt werden. Eine Sensitivitätsanalyse, die anstelle des REM ein FEM verwendete, zeigte robuste Ergebnisse. Auch die Analyse ohne die Studie DUPY-303 (Abbildung 23) zeigt keine signifikante Interaktion zwischen den Gelenken ($p=0,41$).

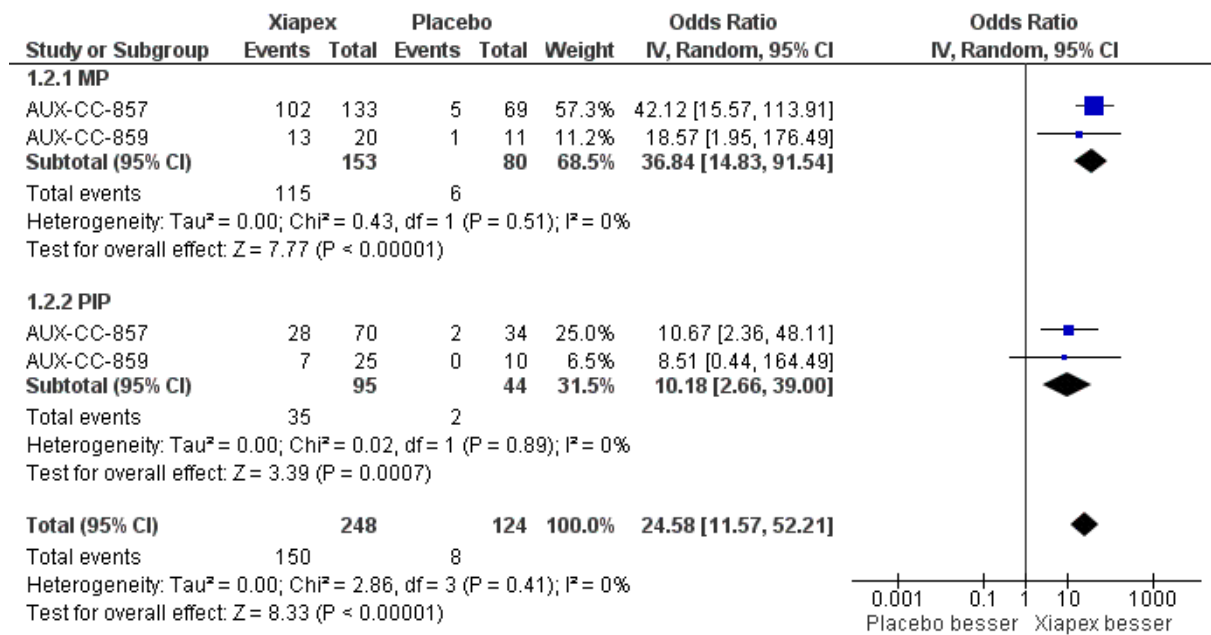


Abbildung 23: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT; Xiapex versus Placebo (ohne DUPY-303)

4.3.1.3.2 Klinischer Erfolg stratifiziert nach Alter – RCT

Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43 fassen die Ergebnisse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion und nach der letzten Injektion zusammen, jeweils stratifiziert nach Alter.

Tabelle 4-42: Klinischer Erfolg nach 1 Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex Total / ja (%)		Placebo Total / ja (%)	
≤ 45				
AUX-CC-857	9	4 (44,4)	4	0 (0,0)
AUX-CC-859	0		1	0 (0,0)
DUPY-202	2	2 (100,0)	0	
DUPY-303	0		0	
45-54				
AUX-CC-857	26	7 (26,9)	15	0 (0,0)
AUX-CC-859	7	3(42,9)	2	1 (50,0)
DUPY-202	4	3 (75,0)	4	0 (0,0)
DUPY-303	5	2 (40,0)	3	0 (0,0)
55-64				
AUX-CC-857	85	35 (41,2)	38	1 (2,6)
AUX-CC-859	18	5 (27,8)	6	0 (0,0)
DUPY-202	8	6 (75,0)	6	0 (0,0)
DUPY-303	11	10 (90,9)	2	0 (0,0)
65-74				
AUX-CC-857	62	24 (38,7)	32	0 (0,0)
AUX-CC-859	19	4 (21,1)	7	0 (0,0)
DUPY-202	4	2 (50,0)	4	0 (0,0)
DUPY-303	7	4 (57,1)	6	0 (0,0)
≥ 75				
AUX-CC-857	21	9 (42,9)	14	0 (0,0)
AUX-CC-859	1	0 (0,0)	5	0 (0,0)
DUPY-202	5	5 (100,0)	3	0 (0,0)
DUPY-303	0		1	0 (0,0)

Tabelle 4-43: Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex Total / ja (%)		Placebo Total / ja (%)	
≤ 45				
AUX-CC-857	9	5 (55,6)	4	1 (25,0)
AUX-CC-859	0		1	0 (0,0)
DUPY-303	0		0	
45-54				
AUX-CC-857	26	15 (57,7)	15	2 (13,3)
AUX-CC-859	7	4 (57,1)	2	1 (50,0)
DUPY-303	5	5 (100,0)	3	0 (0,0)
55-64				
AUX-CC-857	85	57 (67,1)	38	2 (2,8)
AUX-CC-859	18	9 (50,0)	6	0 (0,0)
DUPY-303	11	10 (90,0)	2	0 (0,0)
65-74				
AUX-CC-857	62	41 (66,1)	32	2 (6,3)
AUX-CC-859	19	7 (36,8)	7	0 (0,0)
DUPY-303	7	6 (85,7)	6	0 (0,0)
≥ 75				
AUX-CC-857	21	12 (57,1)	14	0 (0,0)
AUX-CC-859	1	0 (0,0)	5	0 (0,0)
DUPY-303	0		1	0 (0,0)

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex und Placebo wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 24 und Abbildung 25).

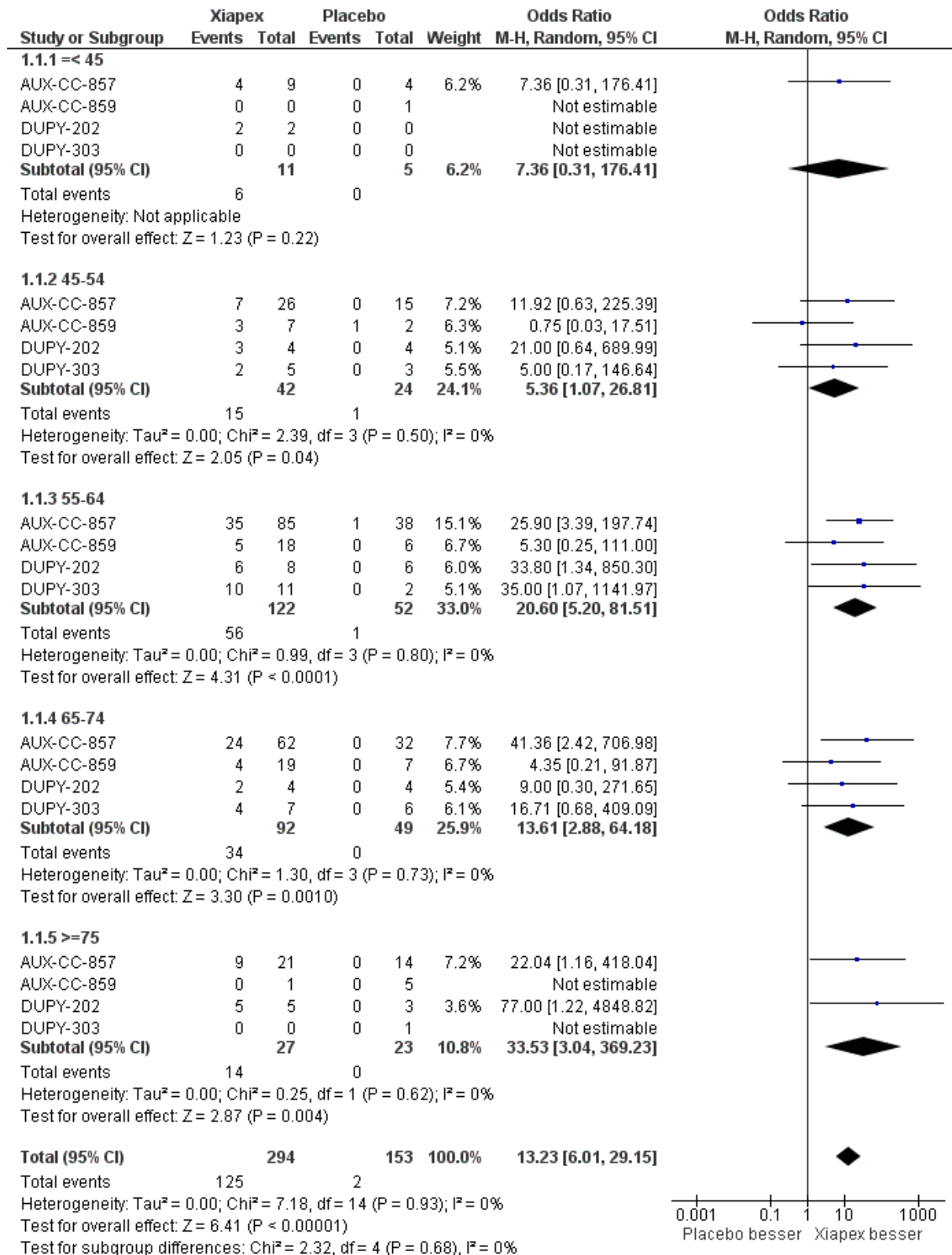


Abbildung 24: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT; Xiapex versus Placebo

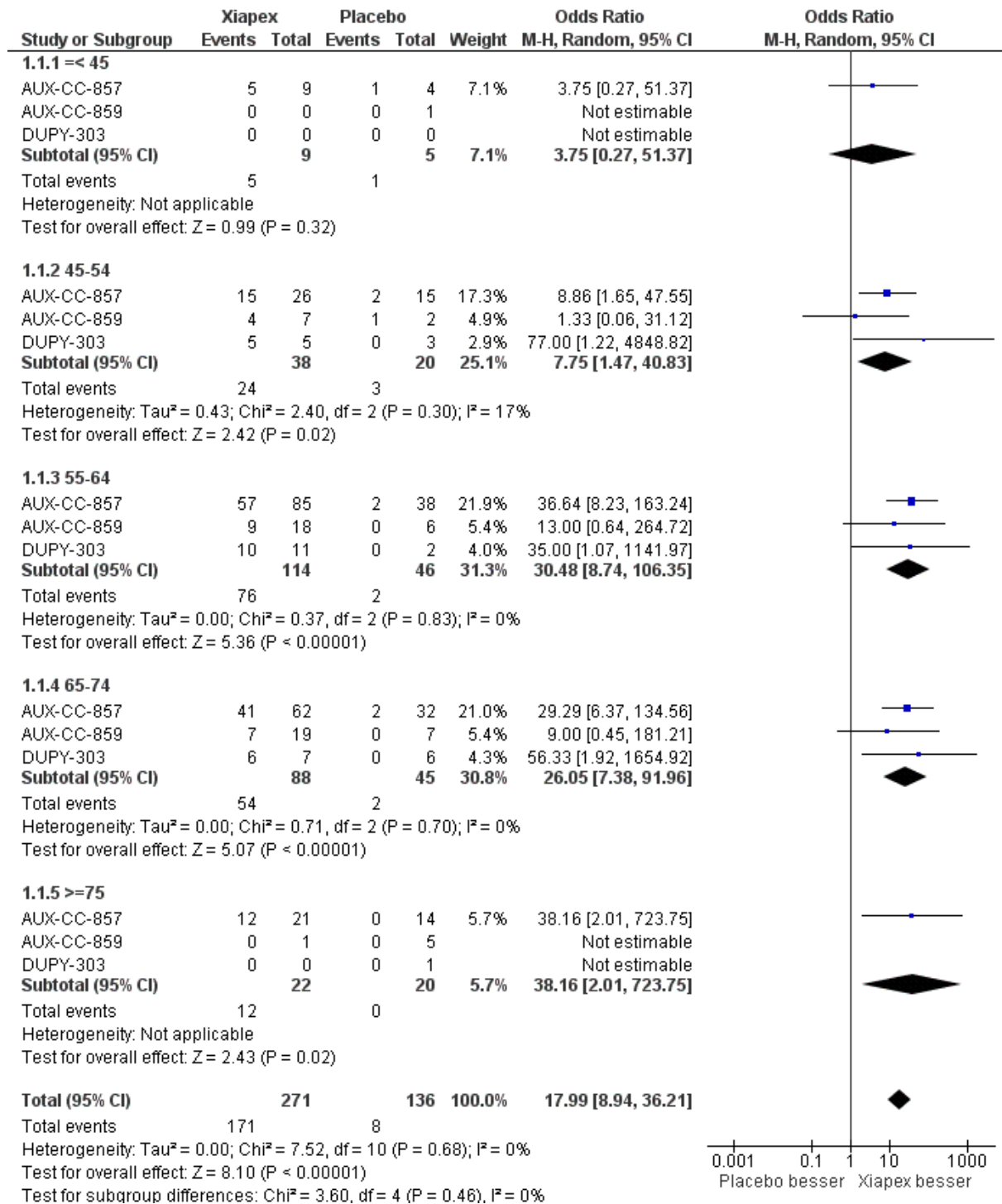


Abbildung 25: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Abbildung 24 und Abbildung 25 zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Xiapex-Gruppe über alle Altersgruppen hinweg. Lediglich für Altersgruppen mit geringerer Stichprobenzahl waren die beobachteten Effekte nicht signifikant. Die

Heterogenität der eingehenden Daten ist für den Endpunkt sehr gering ($I^2=0\%$ nach einer bzw. der letzten Injektion).

4.3.1.3.2.3 Klinischer Erfolg stratifiziert nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45 fassen die Ergebnisse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion und nach der letzten Injektion zusammen, jeweils stratifiziert nach Geschlecht.

Tabelle 4-44: Klinischer Erfolg nach 1 Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex Total / ja(%)		Placebo Total / ja(%)	
Männlich				
AUX-CC-857	171	61 (35,7)	73	0 (0,0)
AUX-CC-859	39	10 (25,6)	17	0 (0,0)
DUPY-202	18	13 (72,2)	15	0 (0,0)
DUPY-303	20	14 (70,0)	8	0 (0,0)
Weiblich				
AUX-CC-857	32	18 (56,3)	30	1 (3,3)
AUX-CC-859	6	2 (33,3)	4	1 (25,0)
DUPY-202	5	5 (100,0)	2	0 (0,0)
DUPY-303	3	2 (66,7)	4	0 (0,0)

Tabelle 4-45: Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex Total / ja(%)		Placebo Total / ja(%)	
Männlich				
AUX-CC-857	171	107 (62,6)	73	4 (5,5)
AUX-CC-859	39	17 (43,6)	17	0 (0,0)
DUPY-303	20	18 (90,0)	8	0 (0,0)
Weiblich				
AUX-CC-857	32	23 (71,9)	30	3 (10,0)
AUX-CC-859	6	3 (50,0)	4	1 (25,0)
DUPY-303	3	3 (100,0)	4	0 (0,0)

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex und Placebo wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 26 und Abbildung 27).

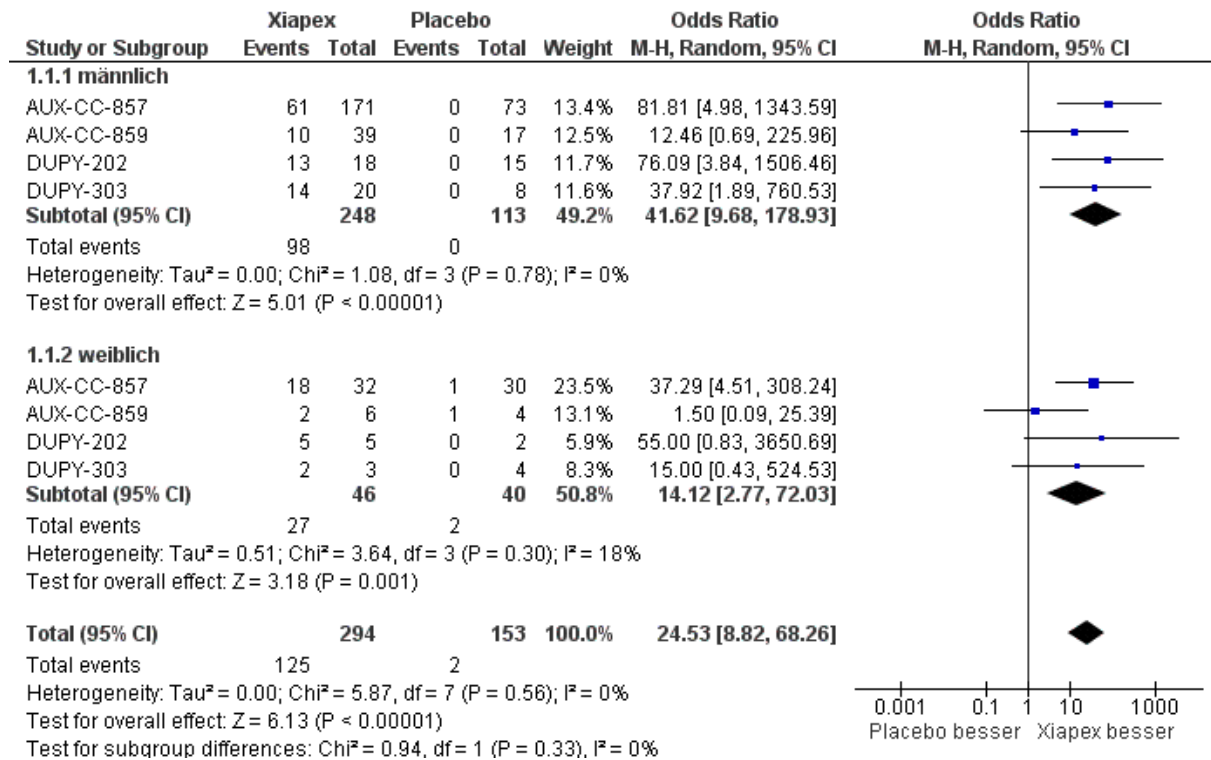


Abbildung 26: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Xiapex versus Placebo

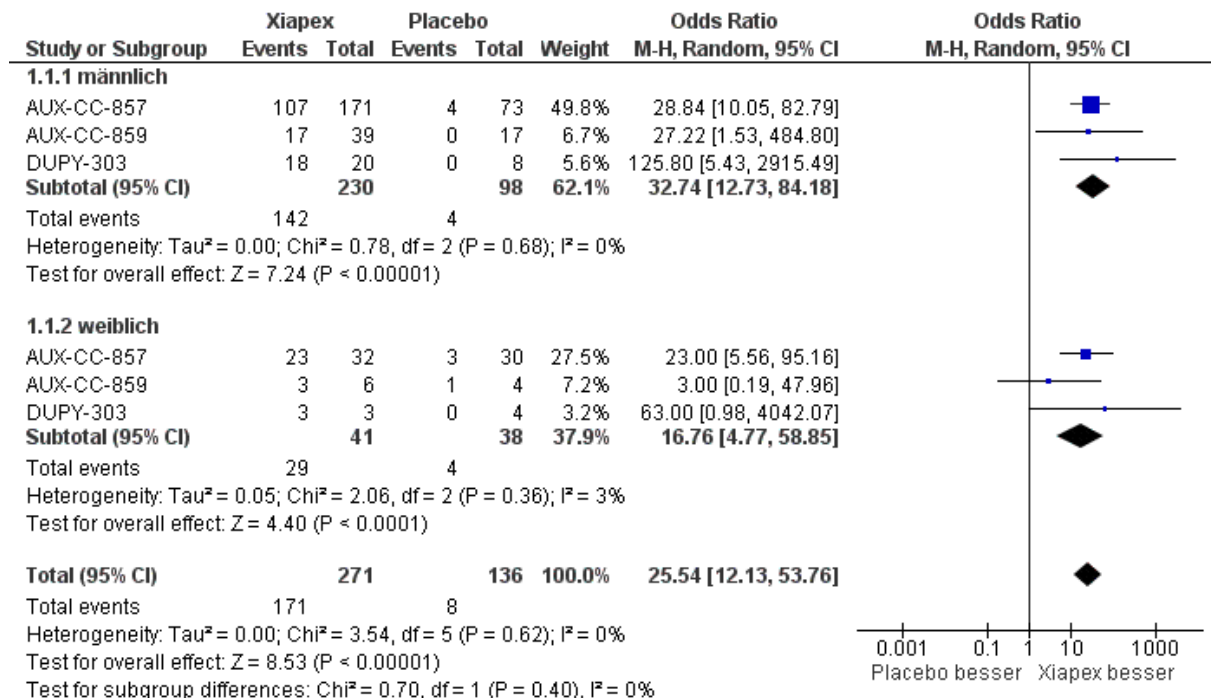


Abbildung 27: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Betrachtet man jeweils den Interaktionstest, ergeben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse für den Vergleich von Xiapex und Placebo ($p=0,33 / 0,40$). Die Meta-Analysen für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“ (Abbildung 21 und Abbildung 22) zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Xiapex-Gruppe, sowohl für die Männer als auch die Frauen. Die Heterogenität der eingehenden Daten ist für den Endpunkt sehr gering ($I^2=0\%$ nach einer bzw. der letzten Injektion).

4.3.1.3.2.4 Klinischer Erfolg stratifiziert nach Schweregrad – RCT

Tabelle 4-47 fasst die Ergebnisse für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad der Kontraktur des primär behandelten Gelenks bei Studienbeginn, zusammen.

Tabelle 4-46: Klinischer Erfolg nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex Total / ja(%)		Placebo Total / ja(%)	
leicht				
AUX-CC-857	102	58 (56,9)	52	1 (1,9)
AUX-CC-859	15	8 (53,3)	9	1 (11,1)
DUPY-202	12	11 (91,7)	6	0 (0,0)
DUPY-303	10	9 (90,0)	10	0 (0,0)
Schwer				
AUX-CC-857	101	21 (20,8)	51	0 (0,0)
AUX-CC-859	30	4 (13,3)	12	0 (0,0)
DUPY-202	11	7 (63,6)	11	0 (0,0)
DUPY-303	13	7 (53,8)	2	0 (0,0)

Tabelle 4-47: Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex Total / ja(%)		Placebo Total / ja(%)	
leicht				
AUX-CC-857	102	89 (87,3)	52	6 (11,5)
AUX-CC-859	15	9 (60,0)	9	1 (11,1)
DUPY-303	10	9 (90,0)	10	0 (0,0)
schwer				
AUX-CC-857	101	41 (40,6)	51	1 (2,0)
AUX-CC-859	30	11 (36,7)	12	0 (0,0)
DUPY-303	13	12 (92,3)	2	0 (0,0)

Kontrakturen zu Studienbeginn von >50° am MP-Gelenk und >40° am PIP-Gelenk wurden als „schwer“ operationalisiert.

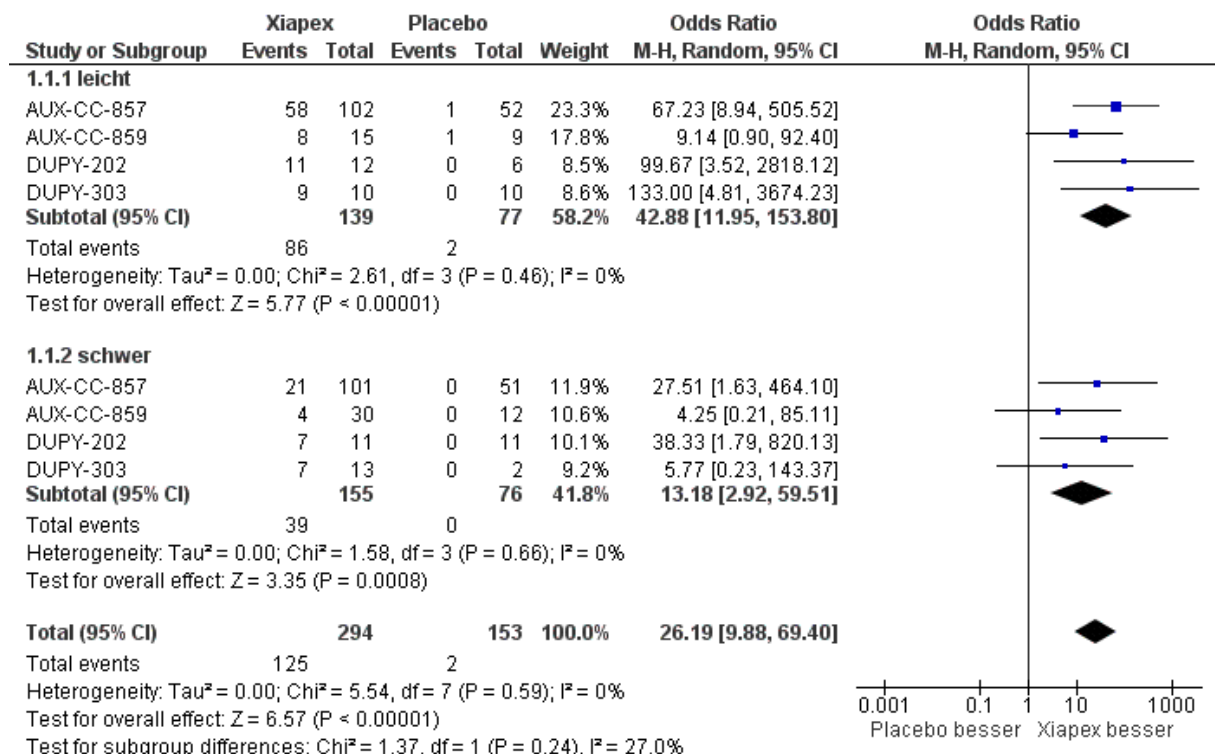


Abbildung 28: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo

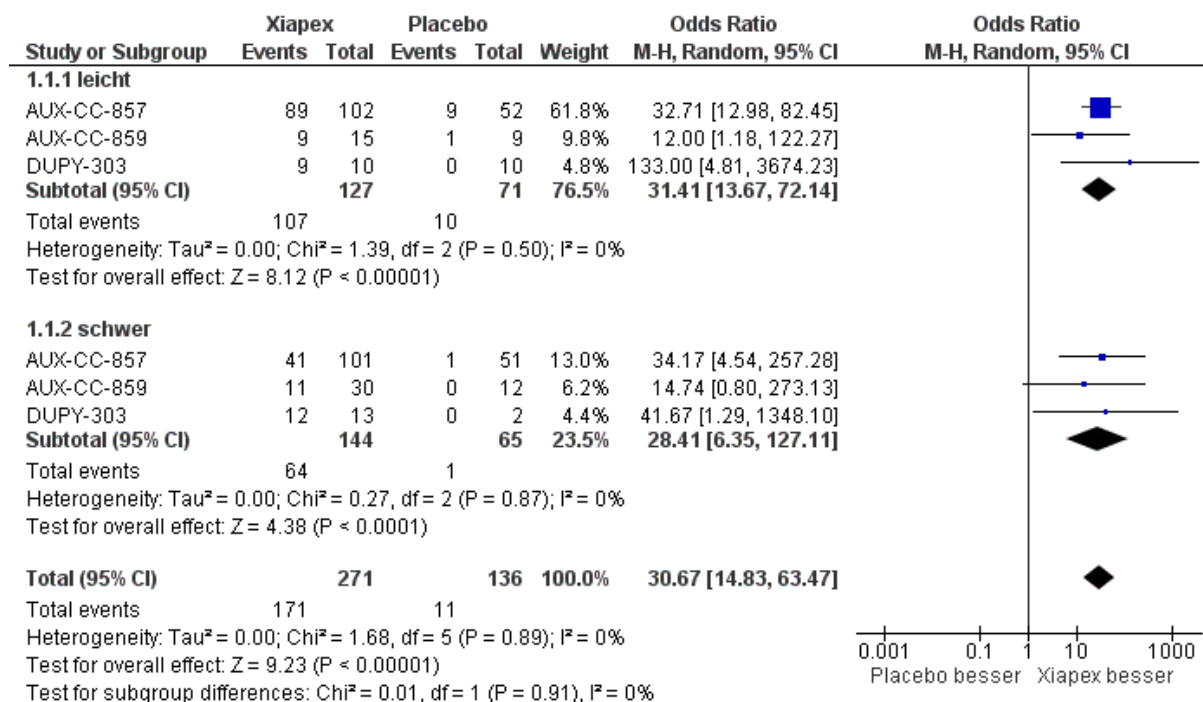


Abbildung 29: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Betrachtet man jeweils den Interaktionstest, ergeben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse für den Vergleich von Xiapex und Placebo ($p=0,24 / 0,91$). Sowohl für die Subgruppe der Patienten mit leichter als auch für die Subgruppe der Patienten mit schwerer Kontraktur des primär behandelten Gelenks zeigen die Meta-Analysen für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 und nach der letzten Injektion (Abbildung 28 und Abbildung 29) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Xiapex-Gruppe.

4.3.1.3.2.5 Klinischer Erfolg stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk – RCT

Für einige Studien war zusätzlich der Schweregrad der Kontraktur ein Faktor, hinsichtlich dessen die Randomisierung stratifiziert wurde. Daher wurden separate Meta-Analysen des patientenrelevanten Endpunkts „Klinischer Erfolg“ getrennt nach Schweregrad durchgeführt und dargestellt.

Tabelle 4-48: Klinischer Erfolg nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex Total / ja (%)		Placebo Total / ja (%)	
MP+leicht				
AUX-CC-857	81	45 (55,6)	43	0 (0,0)
AUX-CC-859	10	6 (60,0)	7	1 (14,3)
DUPY-202	10	9 (90,0)	3	0 (0,0)
DUPY-303	7	6 (85,7)	6	0 (0,0)
MP+schwer				
AUX-CC-857	52	15 (28,8)	26	0 (0,0)
AUX-CC-859	10	3 (30,0)	4	0 (0,0)
DUPY-202	6	4 (66,7)	7	0 (0,0)
DUPY-303	7	4 (57,1)	1	0 (0,0)
PIP+leicht				
AUX-CC-857	21	13 (61,9)	9	1 (11,1)
AUX-CC-859	5	2 (40,0)	2	0 (0,0)
DUPY-202	2	2 (100,0)	3	0 (0,0)
DUPY-303	3	3 (100,0)	4	0 (0,0)
PIP+schwer				
AUX-CC-857	49	6 (12,2)	25	0 (0,0)
AUX-CC-859	20	1 (5,0)	8	0 (0,0)
DUPY-202	5	3 (60,0)	4	0 (0,0)
DUPY-303	6	3 (50,0)	1	0 (0,0)

Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

Tabelle 4-49: Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex Total / ja (%)		Placebo Total / ja (%)	
MP+leicht				
AUX-CC-857	81	72 (88,9)	43	5 (11,6)
AUX-CC-859	10	7 (70,0)	7	1 (14,3)
DUPY-303	7	6 (85,7)	6	0 (0,0)
MP+schwer				
AUX-CC-857	52	30 (57,7)	26	0 (0,0)
AUX-CC-859	10	6 (60,0)	4	0 (0,0)
DUPY-303	7	6 (85,7)	1	0 (0,0)
PIP+leicht				
AUX-CC-857	21	17 (80,9)	9	1 (11,1)
AUX-CC-859	5	2 (40,0)	2	0 (0,0)
DUPY-303	3	3 (100,0)	4	0 (0,0)
PIP+schwer				
AUX-CC-857	49	11 (22,4)	25	1 (4,0)
AUX-CC-859	20	5 (25,0)	8	0 (0,0)
DUPY-303	6	6 (100,0)	1	0 (0,0)

Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

Abbildung 30 zeigt die Meta-Analysen des Endpunktes „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion getrennt nach Schweregrad der Kontraktur (leicht/schwer) und Gelenk (MP/PIP).

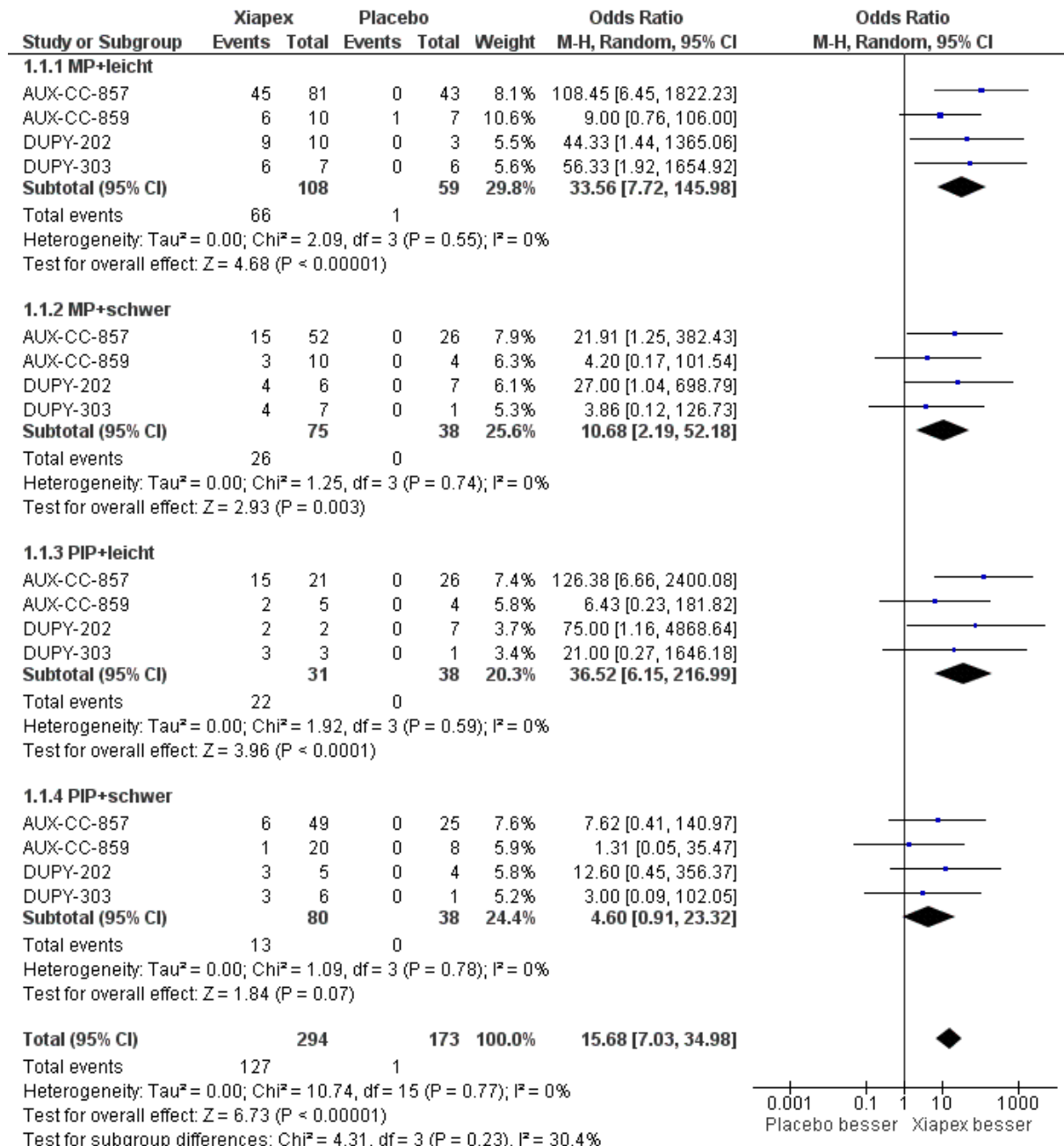


Abbildung 30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

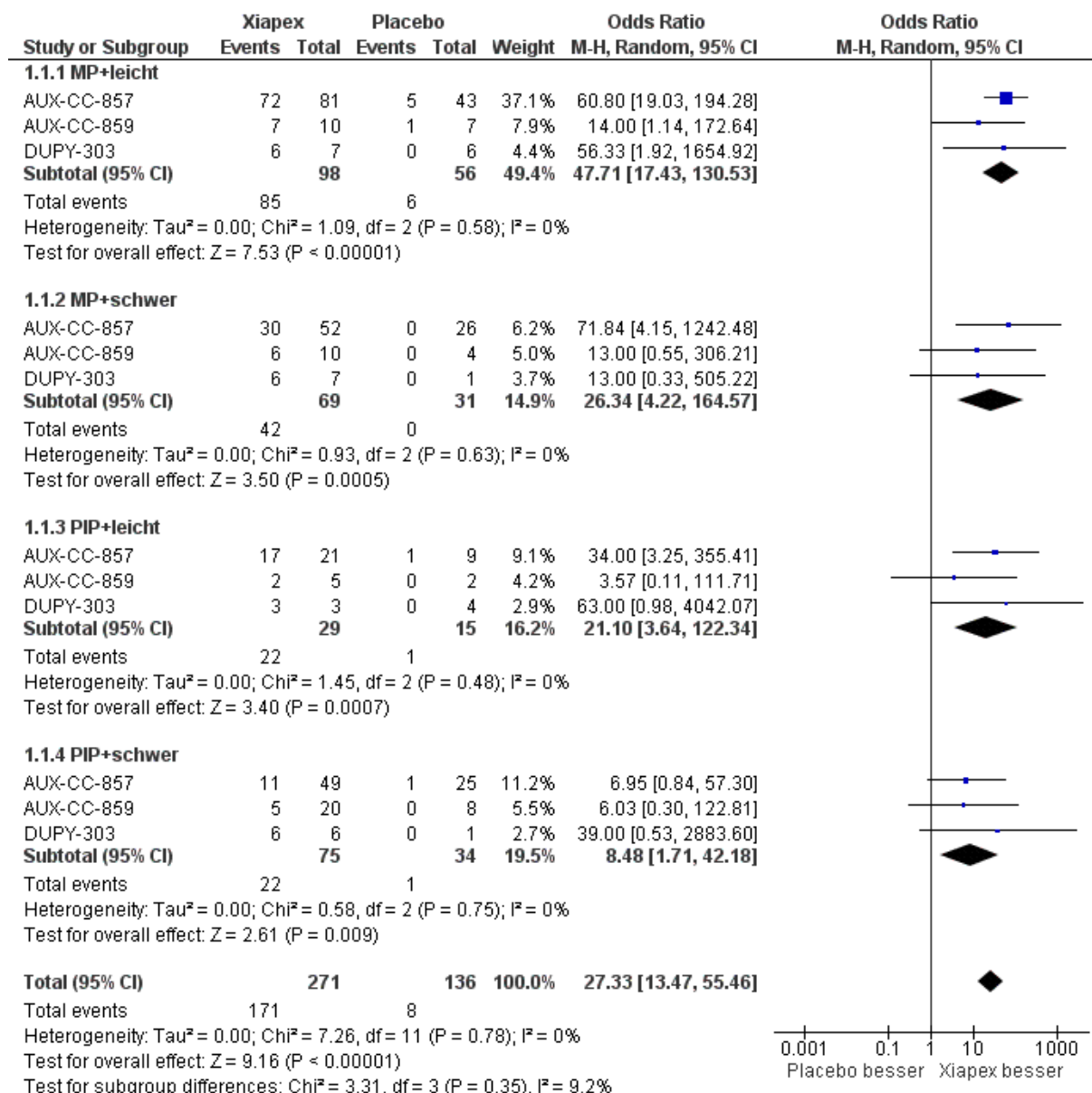


Abbildung 31: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Für alle 4 resultierenden Subgruppen zeigen die Meta-Analysen für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach 1 Injektion (Abbildung 30) und der letzten Injektion (Abbildung 31) einen statistisch signifikanten Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo, bei allgemein geringer Heterogenität der Resultate der Einzelstudien. Der Test zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen den einzelnen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Subgruppenresultaten (p= 23, I²= 30,4% / p=0,35; I²=9,2%).

4.3.1.3.2.6 Klinischer Erfolg stratifiziert nach Tubiana-Stadium – RCT

Eine Klassifizierung nach Tubiana wurde aufgrund einer Nachfrage der Gesundheitsbehörde *post hoc* für die Studien AUX-CC-857 und AUX-CC-859 durchgeführt. Selbst in der Meta-Analyse dieser beiden Studien waren die Patientenzahlen in den einzelnen Kategorien nicht groß genug, um über alle Kategorien hinweg aussagekräftige Schlussfolgerungen zuzulassen. Das galt insbesondere für die Kategorie der Patienten mit Tubiana Stadium IV, in der selbst in der kombinierten Stichprobe lediglich 18 Patienten waren.

Tabelle 4-50 fasst die Ergebnisse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion stratifiziert nach Tubiana-Stadium zusammen.

Tabelle 4-50: Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	Total	ja	nein	Total	ja	nein
Stadium I: 1-45°						
AUX-CC-857	68	59 (86,8)	9 (13,2)	40	6 (15,0)	34 (85,0)
AUX-CC-859	5	2 (40,0)	3 (60,0)	5	0 (0)	5 (100,0)
Stadium II: 46-90°						
AUX-CC-857	94	52 (55,3)	42 (44,7)	42	0 (0,0)	42 (100,0)
AUX-CC-859	32	11 (34,4)	21 (65,6)	14	1 (7,1)	13 (92,9)
Stadium III: 91-135°						
AUX-CC-857	26	15 (58,0)	11 (42,0)	19	1 (5,3)	18 (94,7)
AUX-CC-859	7	6 (85,7)	1 (14,3)	2	0 (0,0)	2 (100,0)
Stadium IV: >135°						
AUX-CC-857	15	4 (27,0)	11 (73,0)	2	0 (0,0)	2 (100,0)
AUX-CC-859	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)

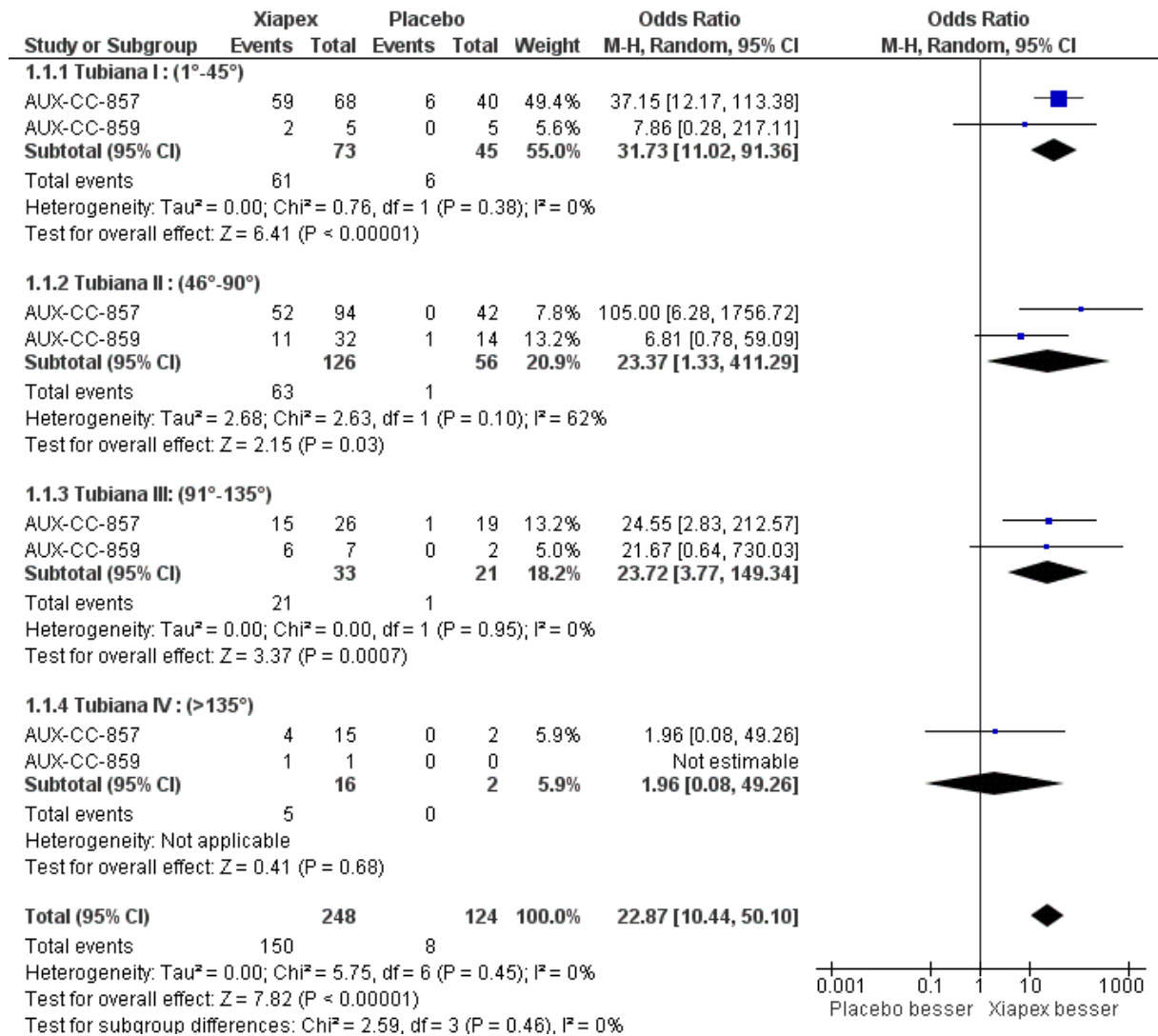


Abbildung 32: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Der Interaktionstest zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen. (p=0,46) Die Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion stratifiziert nach Tubiana-Stadium zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Xiapex-Gruppe für die Tubiana-Stadien I-III. Die Anzahl der Patienten im Tubiana-Stadium IV ist sehr klein, so dass eine valide statistische Aussage nicht möglich ist.

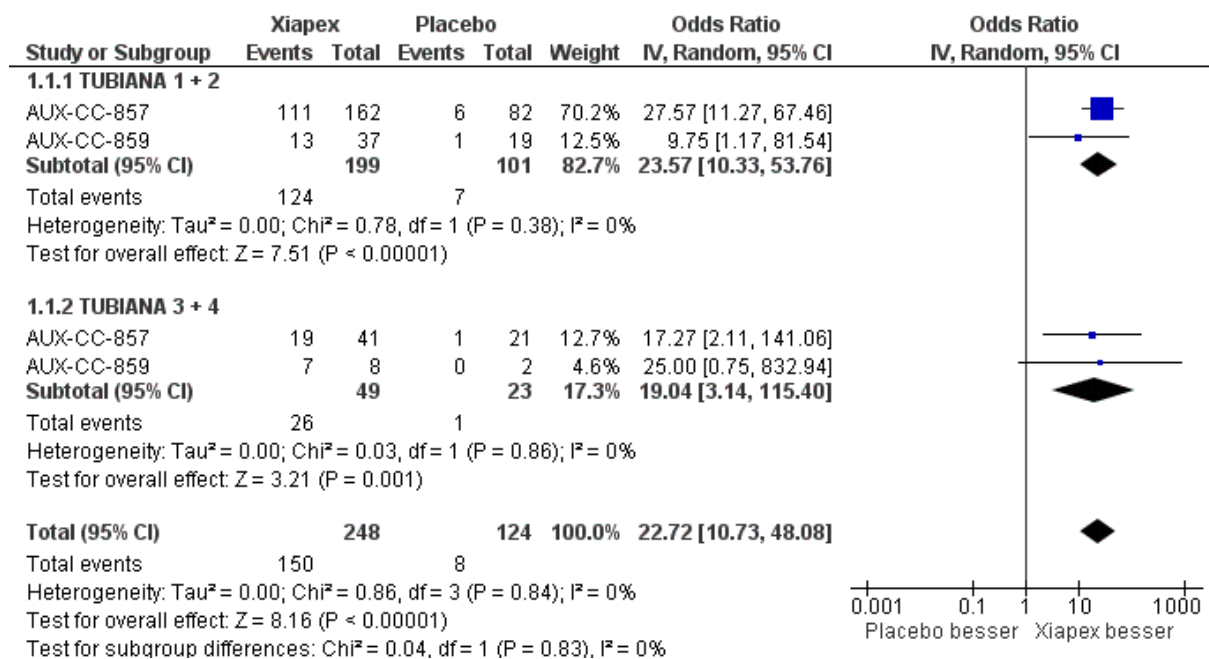


Abbildung 33: Meta-Analyse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium (I+II versus III+IV), aus RCT; Xiapex versus Placebo

Auch nach Gruppierung der Tubiana Stadien zeigt sich ein konsistenter Therapieeffekt über die Kategorien Tubiana I+II und III+IV hinweg. Ein Interaktionstest gibt keinen Hinweis auf variierende Effekte zwischen den Tubiana Kategorien (Interaktionstest p=0,83).

4.3.1.3.2.7 Veränderung des Bewegungsradius stratifiziert nach Gelenk – RCT

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ sind getrennt für das PIP-Gelenk und für das MP-Gelenk „nach 1 Injektion“ (Tabelle 4-51) und „nach der letzten Injektion“ (Tabelle 4-52) zusammengefasst.

Tabelle 4-51: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
MP						
AUX-CC-857	129	32,2	19,09	68	1,5	11,63
AUX-CC-859	20	36,0	17,44	11	5,5	11,28
DUPY-101	17	32,7	22,92	15	6,0	17,85
DUPY-202	16	35,9	22,86	10	1,1	5,47
PIP						
AUX-CC-857	66	20,8	20,41	34	1,4	9,87
AUX-CC-859	25	22,6	15,22	10	1,5	7,09
DUPY-202	7	45,4	19,48	7	4,0	8,25

Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

* ANOVA mit Treatment und Schweregrad der Kontraktur als Faktoren

** ANOVA mit Treatment als Faktor

*** ANOVA mit u.a. Baseline Wert als Kovariate

Tabelle 4-52: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach dem Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
MP						
AUX-CC-857	128	40,6	20,04	68	3,7	12,64
AUX-CC-859	20	40,0	13,48	11	8,6	14,68
DUPY-303	14	50,4	13,22	7	1,4	3,78
PIP						
AUX-CC-857	65	29,0	20,89	34	4,7	18,51
AUX-CC-859	25	31,8	20,10	10	6,5	15,82
DUPY-303	9	52,8	13,49	5	2,0	4,47

Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

* ANOVA mit Behandlung und Schweregrad der Kontraktur als Faktoren

Abbildung 34, Abbildung 35, Abbildung 36 und Abbildung 37 zeigen die Meta-Analysen des Endpunktes „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach 1 und nach der letzten Injektion.

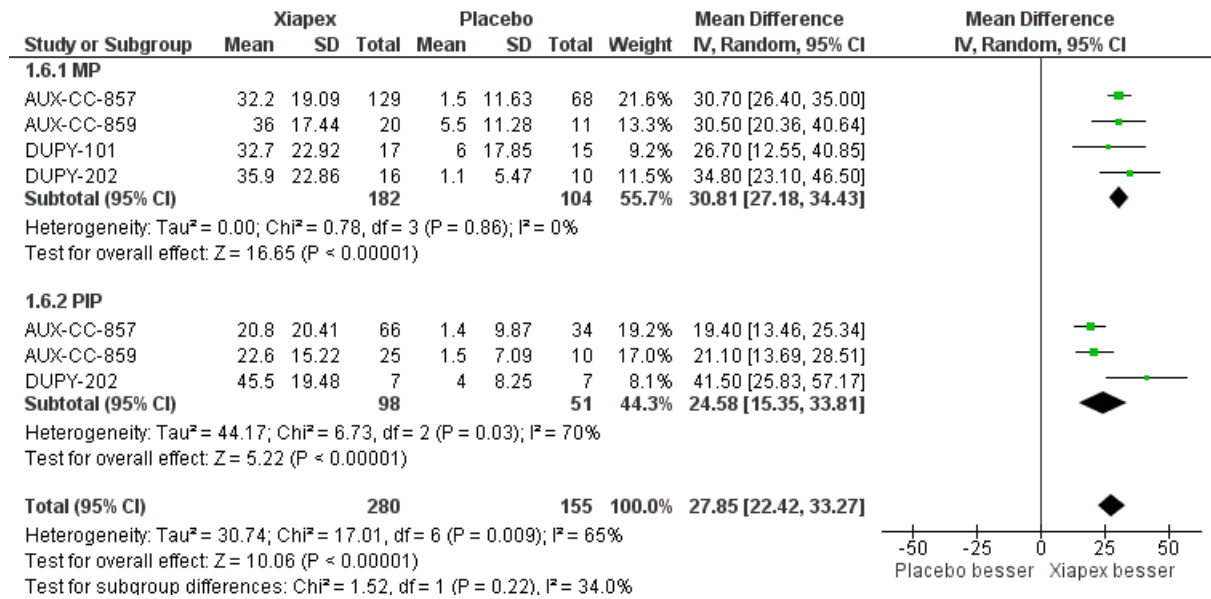


Abbildung 34: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

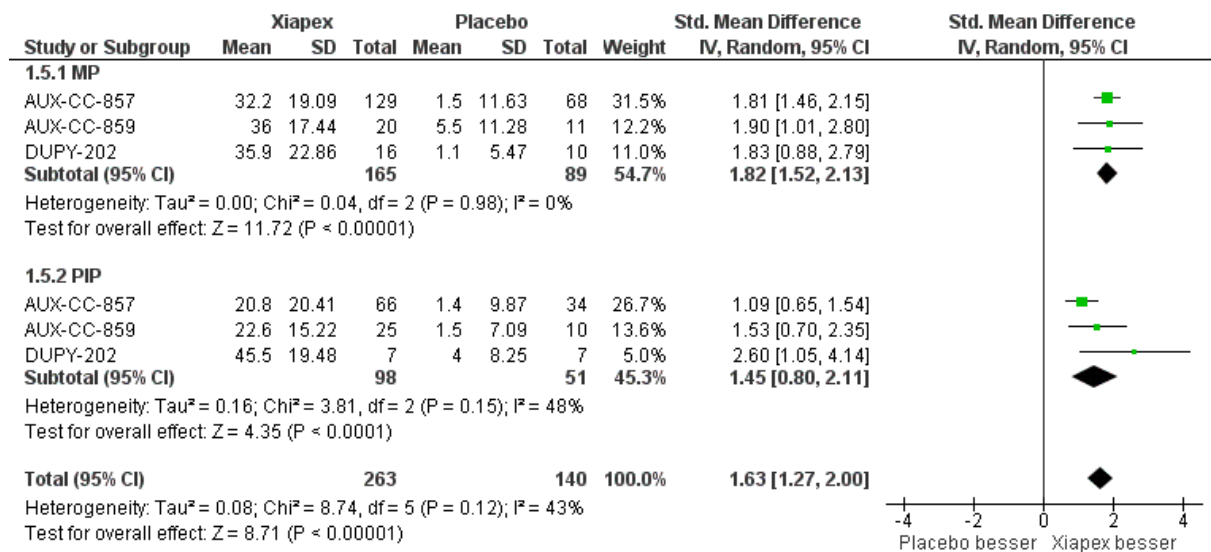


Abbildung 35: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

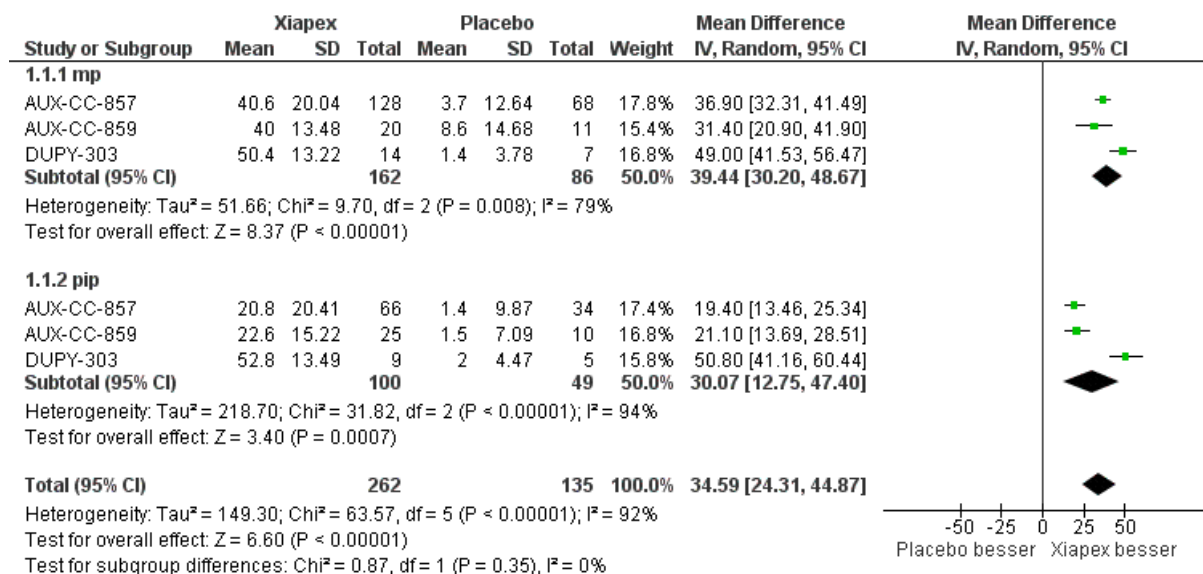


Abbildung 36: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

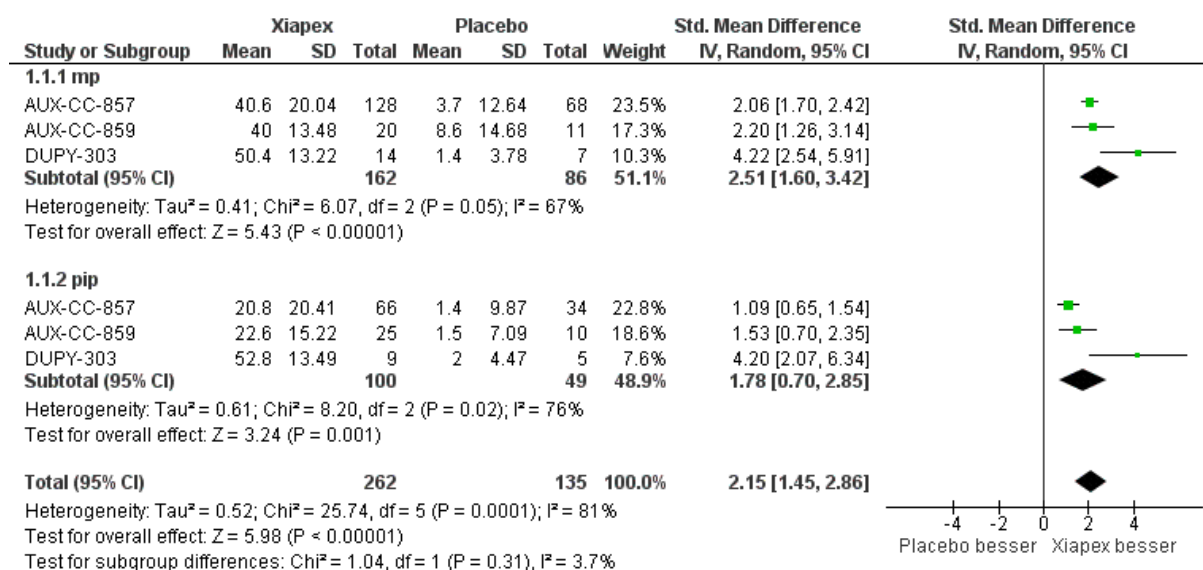


Abbildung 37: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Ein Interaktionstest zwischen Gelenktyp und Behandlung erbrachte kein statistisch signifikantes Ergebnis (zum Signifikanzniveau 0,2) für die Veränderung des Bewegungsradius nach einer und nach der letzten Injektion im Vergleich von Xiapex und Placebo (p=0,22 bzw. p=0,35). Es ergaben sich sowohl für die Subgruppe der Patienten mit primär behandelten MP-Gelenken als auch für die Subgruppe der Patienten mit primär behandelten PIP-Gelenken statistisch deutlich signifikante Unterschiede zwischen Xiapex und Placebo (Abbildung 34 nach 1 Injektion und Abbildung 36 nach der letzten Injektion).

Die Beurteilung der Relevanz anhand der Irrelevanzgrenze ($5,4^\circ$) für den Gruppenunterschied (Abbildung 35) ergab einen relevanten Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo nach 1 Injektion, da das gesamte Konfidenzintervall oberhalb der Irrelevanzgrenze lag. Auch anhand der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz (Abbildung 37) fand sich für die Verbesserung des Bewegungsradius ein großer Effekt von Xiapex gegenüber Placebo, da das Konfidenzintervall vollständig oberhalb 0,8 lag.

4.3.1.3.2.8 Veränderung des Bewegungsradius stratifiziert nach Alter – RCT

Die Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ sind getrennt für Altersklassen „nach 1 Injektion“ (Tabelle 4-53) und „nach der letzten Injektion“ (Tabelle 4-54) zusammengefasst. Da in Studie DUPY-202 den Patienten nur 1 Injektion verabreicht wurde, wird sie separat von den restlichen Studien (AUX-CC-857, AUX-CC-859 und DUPY-303) dargestellt, bei der die Patienten bis zu 3 Injektionen erhalten konnten

Tabelle 4-53: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
<45						
DUPY-202	2	21,5	4,95	0		
45-55						
DUPY-202	4	44,3	19,72	4	0,0	0,00
55-64						
DUPY-202	8	39,1	26,94	6	2,2	10,36
65-74						
DUPY-202	4	35,0	26,77	4	5,0	5,77
>74						
DUPY-202	5	44,0	17,46	3	2,0	3,46

Tabelle 4-54: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
<45						
AUX-CC-857	8	30,6	19,54	4	10,0	20,41
AUX-CC-859	0			1	15,0	
DUPY-303	0			0		
45-55						
AUX-CC-857	26	35,8	20,62	14	12,0	23,56
AUX-CC-859	7	27,1	22,52	2	27,5	3,54
DUPY-303	5	61,0	10,84	3	0,0	0,00
55-64						
AUX-CC-857	82	36,5	22,05	38	2,1	14,79
AUX-CC-859	18	36,4	19,54	6	9,2	20,60
DUPY-303	11	49,1	11,36	2	0,0	0,00
65-74						
AUX-CC-857	57	38,5	20,90	32	1,7	8,53
AUX-CC-859	19	37,1	14,37	7	6,4	6,90
DUPY-303	7	47,9	15,24	6	3,3	5,16
>74						
AUX-CC-857	19	35,4	19,48	14	5,0	11,93

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
AUX-CC-859	1	45,0		5	-2,0	13,04
DUPY-303	0			1	0,0	

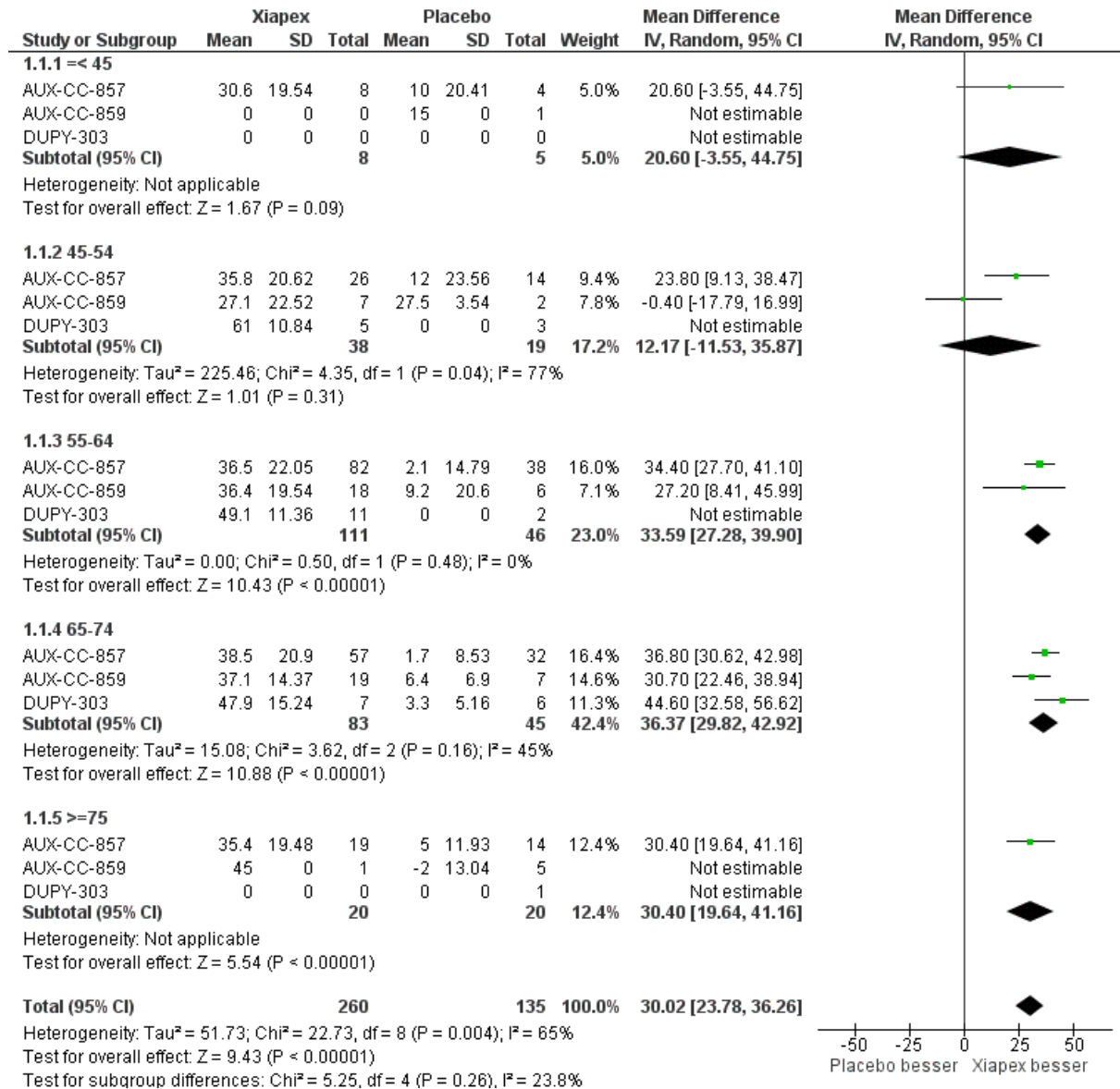


Abbildung 38: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT; Xiapex versus Placebo

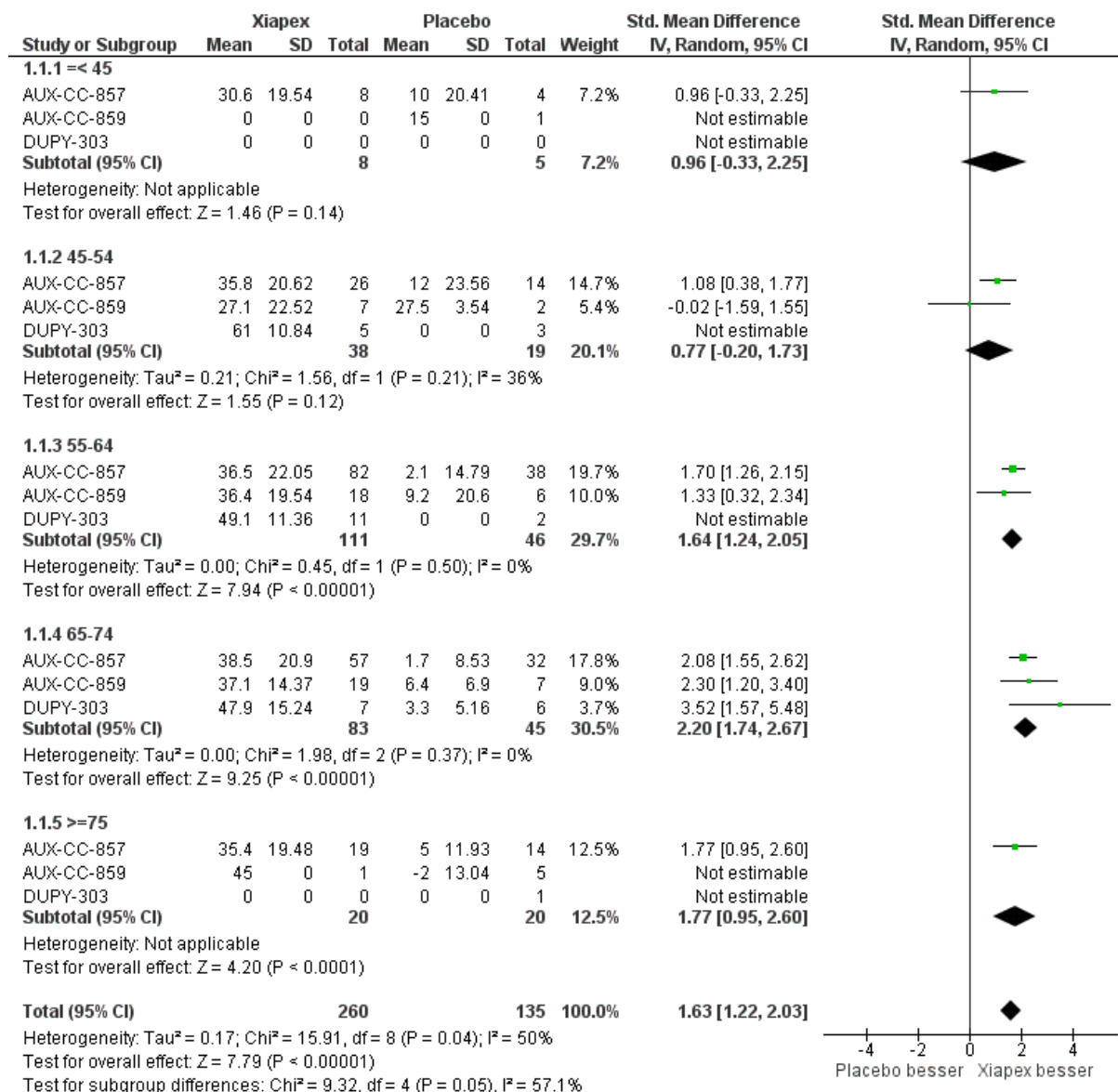


Abbildung 39: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Ein Interaktionstest (Signifikanzniveau 0,2) zwischen Behandlung und Alter, resultierte in einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis (p=0,26) für die Veränderung des Bewegungsradius nach der letzten Injektion im Vergleich von Xiapex und Placebo. Einige Mittelwertdifferenzen konnten aus Gründen der Datenlage nicht berechnet werden, weswegen eine Bewertung der Heterogenität nur innerhalb der Altersklassen „45-55“, „55-64“ und „65-74“ möglich ist. Eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den einzelnen Studien wurde dabei nur in der Altersgruppe der 45-55-Jährigen gefunden (p=0.04, I²=77%). Für eine Bewertung der Relevanz der Gruppenunterschiede wurde hier eine standardisierte Mittelwertdifferenz berechnet. Allerdings liegt das Konfidenzintervall (Abbildung 39) der

beiden jüngsten Altersgruppen nicht über der Irrelevanzgrenze von 0,8, weswegen nicht von einer Überlegenheit von Xiapex über dem Placebo in dieser Gruppe ausgegangen werden kann.

Innerhalb der Altersgruppen der 55-64, 65-74 und der über 75-Jährigen lassen sich deutliche statistisch signifikante Unterschiede der Veränderung des Bewegungsradius zwischen Xiapex und Placebo feststellen, die zugunsten Xiapex ausfallen. Allerdings gilt zu beachten, dass diese Ergebnisse teilweise auf Studiendaten von nur 1 oder 2 Studien basieren.

4.3.1.3.2.9 Veränderung des Bewegungsradius stratifiziert nach Geschlecht – RCT

In Tabelle 4-55 und Tabelle 4-56 sind die Ergebnisse der Veränderung des Bewegungsradius getrennt für Geschlecht „nach 1 Injektion“ (nur DUPY-202) und „nach der letzten Injektion“ zusammengefasst.

Tabelle 4-55: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Männlich						
DUPY-202	18	36,6	22,22	15	2,6	7,07
Weiblich						
DUPY-202	5	47,0	20,80	2	0,0	0,00

Tabelle 4-56: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Männlich						
AUX-CC-857	162	37,5	21,85	72	3,9	15,04
AUX-CC-859	39	34,4	18,29	17	4,7	12,57
DUPY-303	20	51,3	13,85	8	1,3	3,54
Weiblich						
AUX-CC-857	30	31,9	15,32	30	4,3	14,34
AUX-CC-859	6	42,5	12,94	4	20,0	19,58
DUPY-303	3	51,7	7,64	4	2,5	5,00

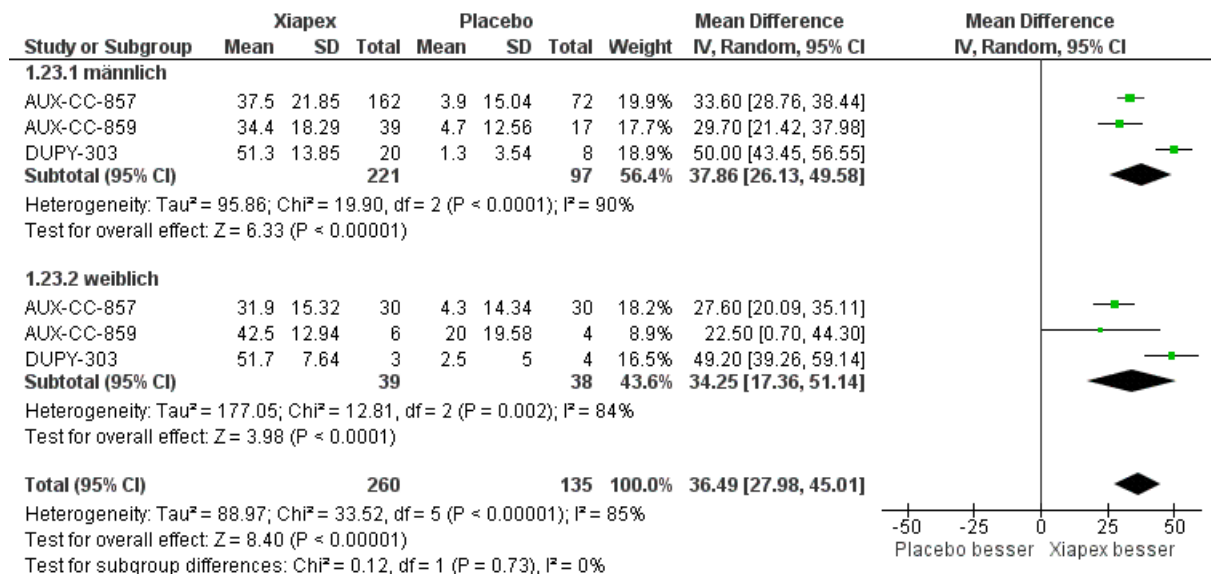


Abbildung 40: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Xiapex versus Placebo

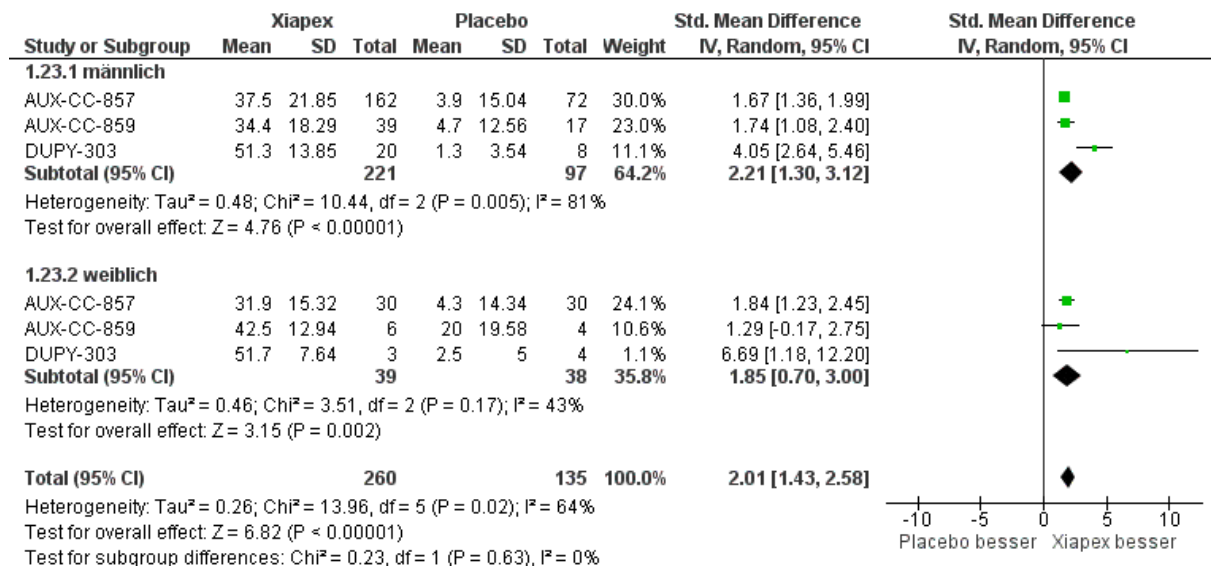


Abbildung 41: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Ein Interaktionstest auf Subgruppenunterschiede (Signifikanzniveau 0,2) zwischen Behandlung und Geschlecht ergibt ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis (p=0,73). Daraus lässt sich schließen, dass der Unterschied der mittleren Veränderung des Bewegungsradius zwischen den Behandlungen Xiapex und Placebo unabhängig vom Geschlecht der Patienten besteht.

Innerhalb der Subgruppen besteht hinsichtlich der Datenlage eine große Heterogenität. Die Werte des Heterogenitätstests innerhalb der männlichen ($p < 0,0001/I^2 = 90\%$) und der weiblichen Gruppe ($p = 0,002/I^2 = 84\%$) sprechen eindeutig für starke Unterschiede der Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien innerhalb der jeweiligen Gruppe.

Für die Bewertung der Relevanz der Gruppenunterschiede wurde eine standardisierte Mittelwertdifferenz berechnet. In Abbildung 41 zeigt sich, dass die Konfidenzintervalle deutlich über der Irrelevanzschwelle von 0,5 liegen, was für eine Überlegenheit der Xiapex-Behandlung über alle Subgruppen spricht.

4.3.1.3.2.10 Veränderung des Bewegungsradius stratifiziert nach Schweregrad – RCT

In der folgenden Tabelle 4-57 und Tabelle 4-58 werden die Ergebnisse für Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) getrennt nach Schweregrad „nach 1 Injektion“ und „nach der letzten Injektion“ dargestellt.

Tabelle 4-57: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Leicht						
DUPY-202	12	26,3	10,25	6	0,2	6,01
Schwer						
DUPY-202	11	52,5	23,41	11	3,5	6,99

Schwer=MP: $>50^\circ$ und PIP: $>40^\circ$, Leicht=MP: $\leq 50^\circ$ und PIP: $\leq 40^\circ$

Tabelle 4-58: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Leicht						
AUX-CC-857	98	29,1	17,04	51	4,5	12,90
AUX-CC-859	15	26,7	12,91	9	8,3	14,14
DUPY-303	10	42,0	10,06	10	2,0	4,22
Schwer						
AUX-CC-857	94	44,5	21,99	51	3,6	16,55
AUX-CC-859	30	39,8	18,41	12	7,1	16,02
DUPY-303	13	58,5	10,49	2	0,0	0,00

Schwer=MP: $>50^\circ$ und PIP: $>40^\circ$, Leicht=MP: $\leq 50^\circ$ und PIP: $\leq 40^\circ$

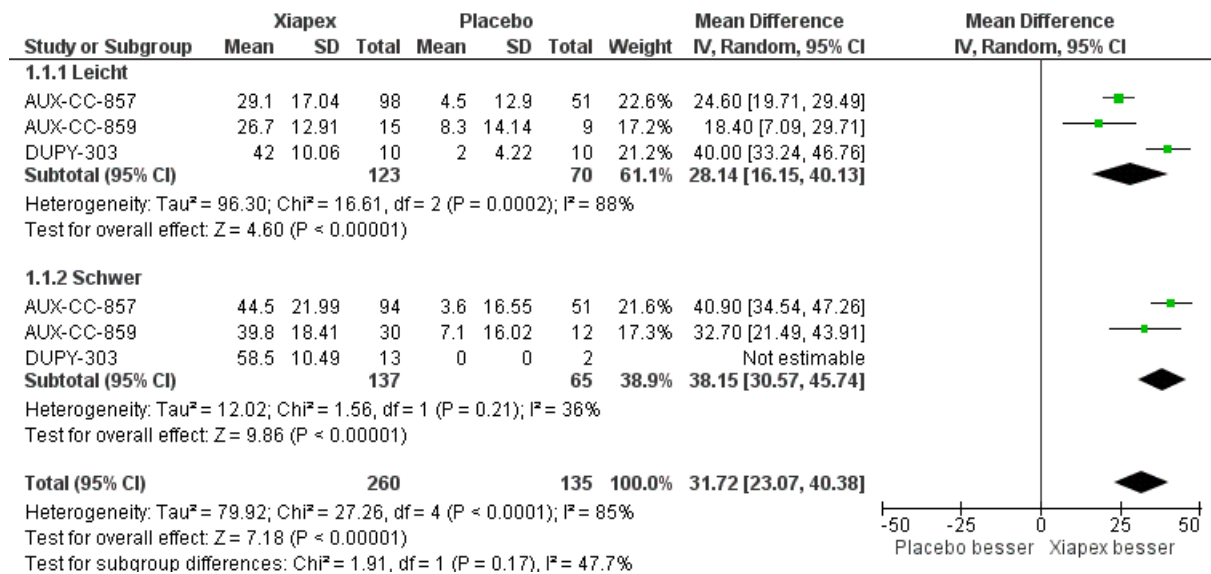


Abbildung 42: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo

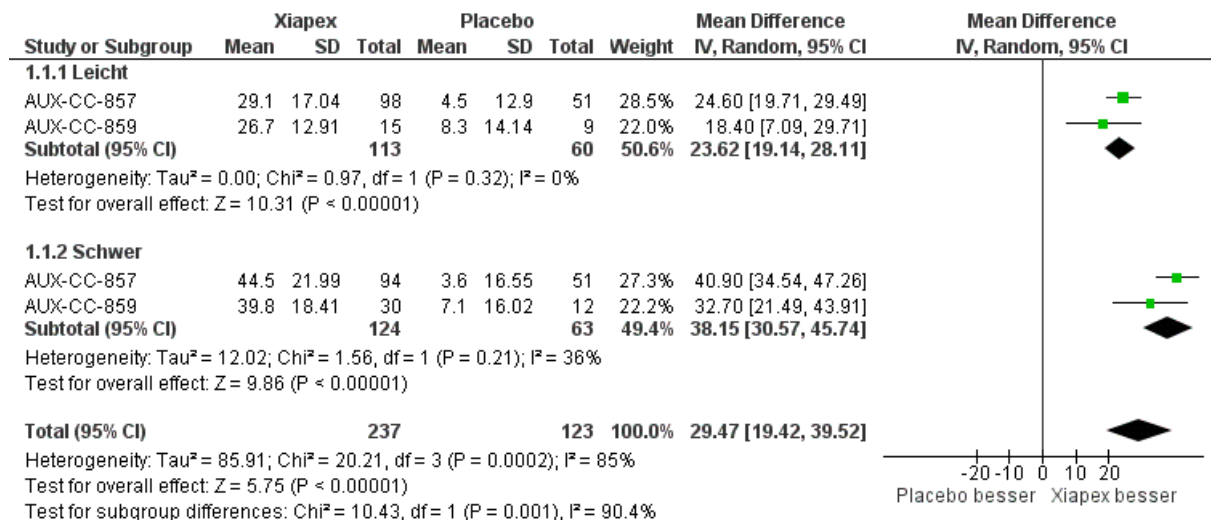


Abbildung 43: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo (ohne DUPY-303)

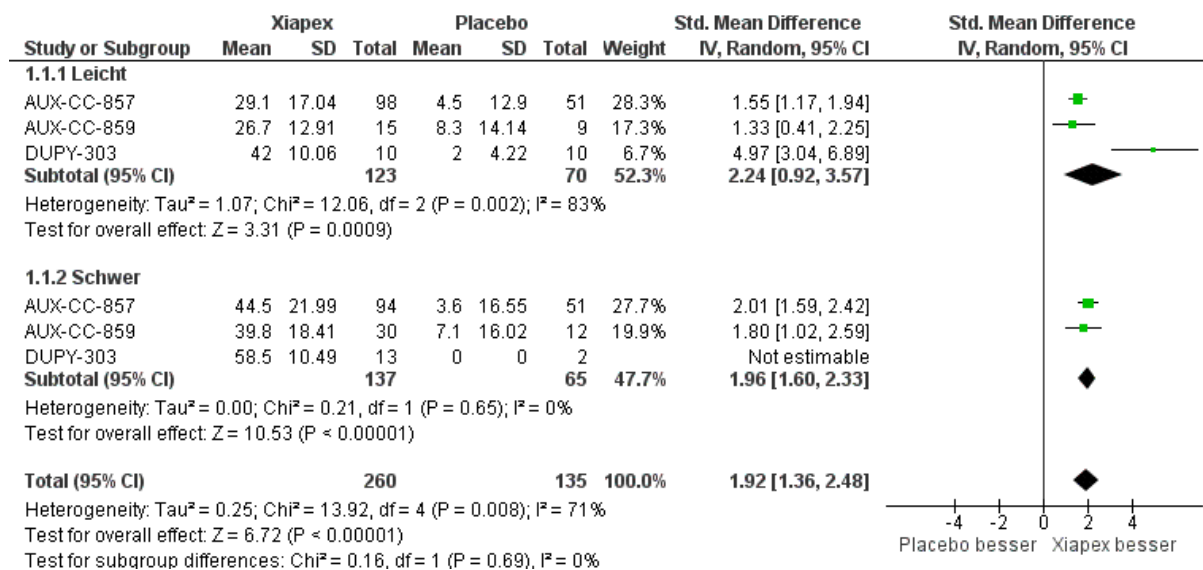


Abbildung 44: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Ein Interaktionstest (Signifikanzniveau 0,2) zwischen Behandlung und Schweregrad resultiert mit einem Wert von $p=0,17$ in einem statistisch knapp signifikanten Ergebnis für die Veränderung des Bewegungsradius im Vergleich von Xiapex und Placebo. Es gilt zu berücksichtigen, dass Ergebnisse aus der Studie DUPY-303 aufgrund fehlender Patienten in der Placebo-Gruppe mit schwerer Krankheitsausprägung nicht in die Analyse mit eingegangen sind. Der Heterogenitätstest innerhalb der Gruppe der schweren Krankheitsausprägung ($p=0,21/I^2=32\%$) spricht für nur geringe Heterogenität der Daten. Im Gegensatz dazu besteht in der Gruppe der leichten Krankheitsausprägung eine statistisch signifikante Heterogenität ($p=0,0002/I^2=88\%$) zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studien. In Abbildung 43 wird die Analyse ohne die Studie DUPY-303 dargestellt, wobei jetzt die Heterogenität der Patienten mit einer schweren Ausprägung gering ist. ($I^2=0\%$). Der Interaktionstest ist weiterhin statistisch signifikant ($p=0,001$), was für einen Unterschied zwischen den Subgruppen spricht. Der Behandlungseffekt in beiden Subgruppen stellt sich zugunsten von Xiapex dar, wobei Patienten mit einer schweren Ausprägung mehr profitieren (Mittelwertdifferenz [95%-KI]: $38,15^\circ$ [$30,57^\circ$; $45,75^\circ$]) als Patienten mit einer leichteren Ausprägung ($28,14^\circ$ [$16,15^\circ$; $40,13^\circ$]).

Um die Relevanz der Gruppenunterschiede festzustellen wurde eine standardisierte Mittelwertdifferenz berechnet. In Abbildung 44 liegen die Konfidenzintervalle vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,8. Somit kann von einer relevanten Überlegenheit der Xiapex-Behandlung gegenüber Placebo hinsichtlich der Verbesserung des Bewegungsradius ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.11 Veränderung des Bewegungsradius stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk – RCT

Die Ergebnisse für die Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) „nach 1 Injektion“ (Tabelle 4-59) und „nach der letzten Injektion“ (Tabelle 4-60) stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk sind im Folgenden zusammengefasst.

Tabelle 4-59: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
MP+leicht						
DUPY-202	10	24,6	10,42	3	0,3	9,50
MP+schwer						
DUPY-202	6	54,8	26,20	7	1,4	3,78
PIP+leicht						
DUPY-202	2	35,0	0,00	3	0,0	0,00
PIP+schwer						
DUPY-202	5	49,6	22,21	4	7,0	10,39

Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

Tabelle 4-60: Veränderung des Bewegungsradius (in Grad) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
MP+leicht						
AUX-CC-857	78	31,7	15,36	42	4,4	13,23
AUX-CC-859	10	31,5	10,01	7	8,6	16,26
DUPY-303	7	42,9	9,51	6	1,7	4,08
MP+schwer						
AUX-CC-857	49	54,6	18,77	26	2,5	11,77
AUX-CC-859	10	48,5	11,07	4	8,8	13,77
DUPY-303	7	57,9	12,54	1	0,0	
PIP+leicht						
AUX-CC-857	20	19,1	19,82	9	4,8	11,95
AUX-CC-859	5	17,0	13,51	2	7,5	3,54
DUPY-303	3	40,0	13,23	4	2,5	5,00
PIP+schwer						
AUX-CC-857	45	33,5	19,99	25	4,7	20,58
AUX-CC-859	20	35,5	19,99	8	6,3	17,88
DUPY-303	6	59,2	8,61	1	0,0	

Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

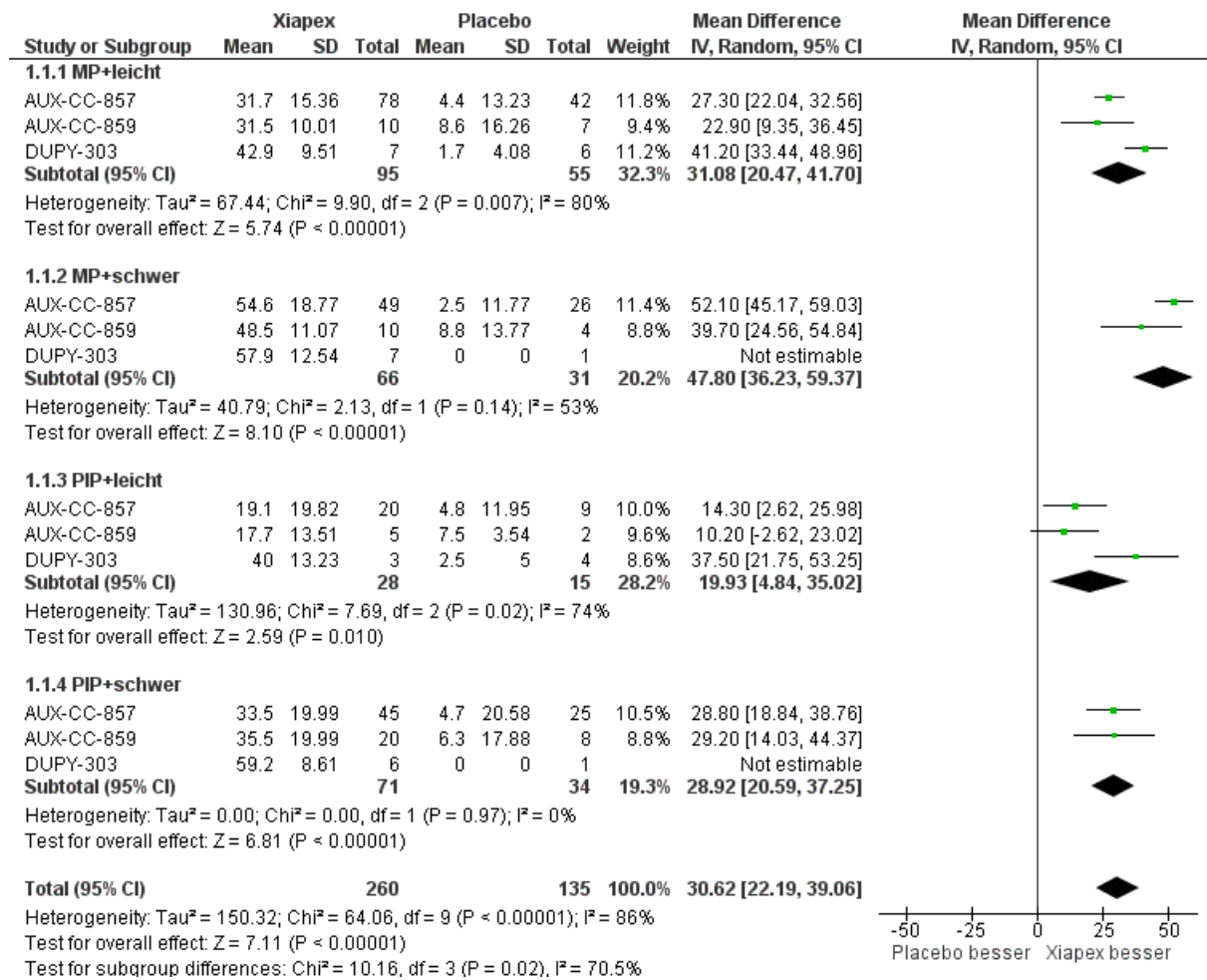


Abbildung 45: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

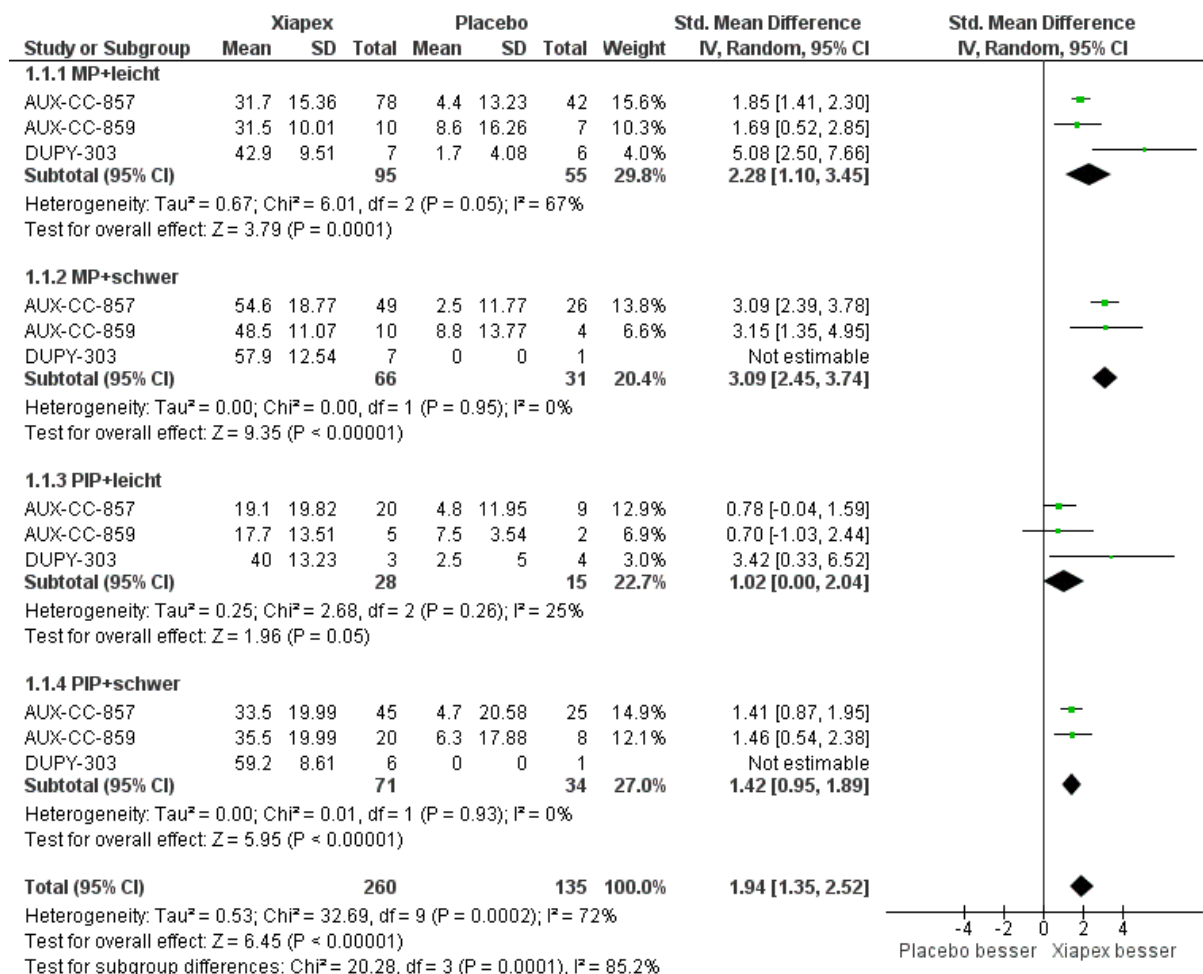


Abbildung 46: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius (in Grad)“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Mittelwertdifferenzen waren für die Studie DUPY-303 innerhalb der Gruppen „MP-Gelenk und leichte Ausprägung“ und „PIP-Gelenk und schwere Ausprägung“ aufgrund unzureichender Daten nicht berechenbar.

Ein Interaktionstest (Signifikanzniveau 0,2), nach Behandlungen und Gelenk Schweregrad stratifiziert, zeigt hier einen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,02) zwischen den Subgruppen. Alle bis auf 3 Mittelwertdifferenzen (Vergleiche von Mittelwerten innerhalb der Gruppen „MP+schwer“ und „PIP+schwer“ waren in Studie DUPY-303 aufgrund der Datenlage nicht berechenbar und in Studie AUC-CC-859 resultierte der Vergleich in einem nicht signifikanten Ergebnis) waren zugunsten der Xiapex-Behandlung statistisch signifikant.

In Abbildung 46 wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen berechnet. Außer für die Gruppe „PIP+leicht“ zeigt sich dort ein relevanter Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo, da die Konfidenzintervalle über der Irrelevanzgrenze von 0,8 liegen.

4.3.1.3.2.12 Veränderung der Kontraktur stratifiziert nach Gelenk – RCT

Die folgenden Tabellen fassen die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ nach 1 Injektion (Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62) und nach der letzten Injektion (Tabelle 4-63), stratifiziert nach Gelenk, zusammen.

Tabelle 4-61: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
MP						
AUX-CC-857	133	71,0	33,32	69	3,9	20,92
AUX-CC-859	20	75,8	25,25	11	7,7	27,90
DUPY-202	16	87,5	29,59	10	1,1	16,37
DUPY-303	14	88,5	19,4	7	0,0	0,0
PIP						
AUX-CC-857	70	52,9	34,13	34	6,3	20,82
AUX-CC-859	25	44,7	29,91	10	4,2	9,43
DUPY-202	7	82,2	31,60	7	2,1	4,98
DUPY-303	9	77,3	34,86	5	0,0	0,0

Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

Tabelle 4-62: Veränderung der Kontraktur (in Grad) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
MP						
DUPY-101	17	-35,6	21,06	16	-2,19	18,07

Tabelle 4-63: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie (MP)	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
MP						
AUX-CC-857	133	87,1	29,72	69	7,2	31,08
AUX-CC-859	20	84,4	16,08	11	13,7	31,98
DUPY-303	14	93,2	16,39	7	0,0	0,0
PIP						
AUX-CC-857	70	64,5	32,83	34	11,4	30,43
AUX-CC-859	25	59,3	32,70	10	13,5	19,43
DUPY-303	9	99,2	2,38	5	0,0	0,0

Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

Es wurden Meta-Analysen der Veränderung der Kontraktur nach 1 Injektion getrennt nach Gelenktyp durchgeführt, deren Ergebnisse in Abbildung 47 und Abbildung 49 dargestellt sind.

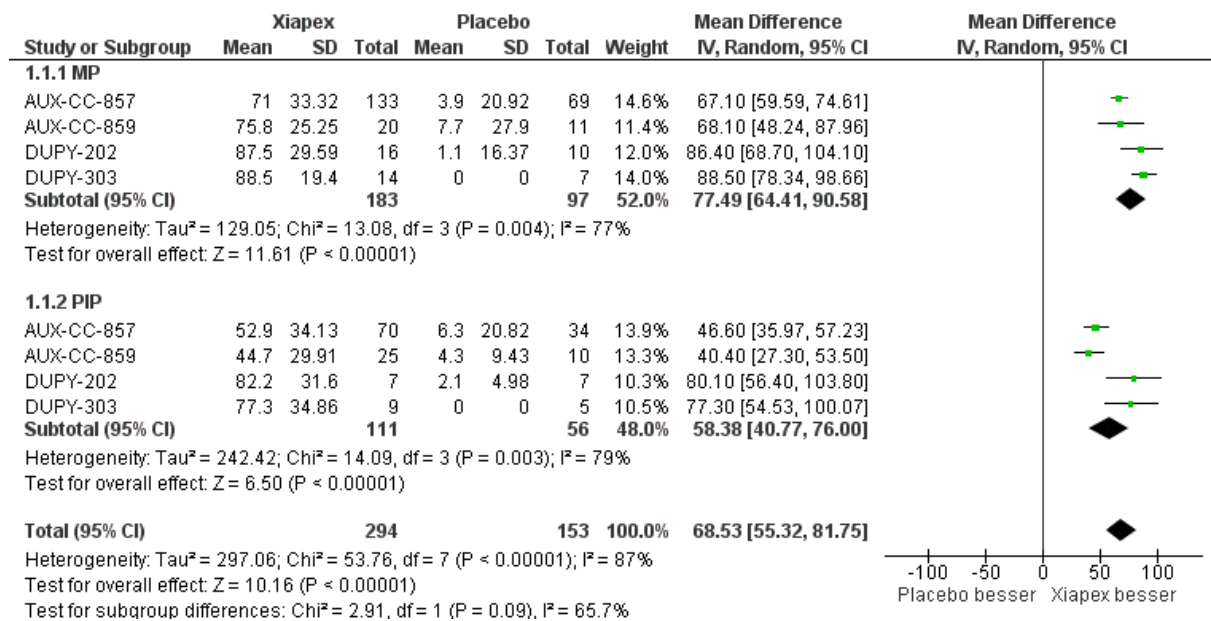


Abbildung 47: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

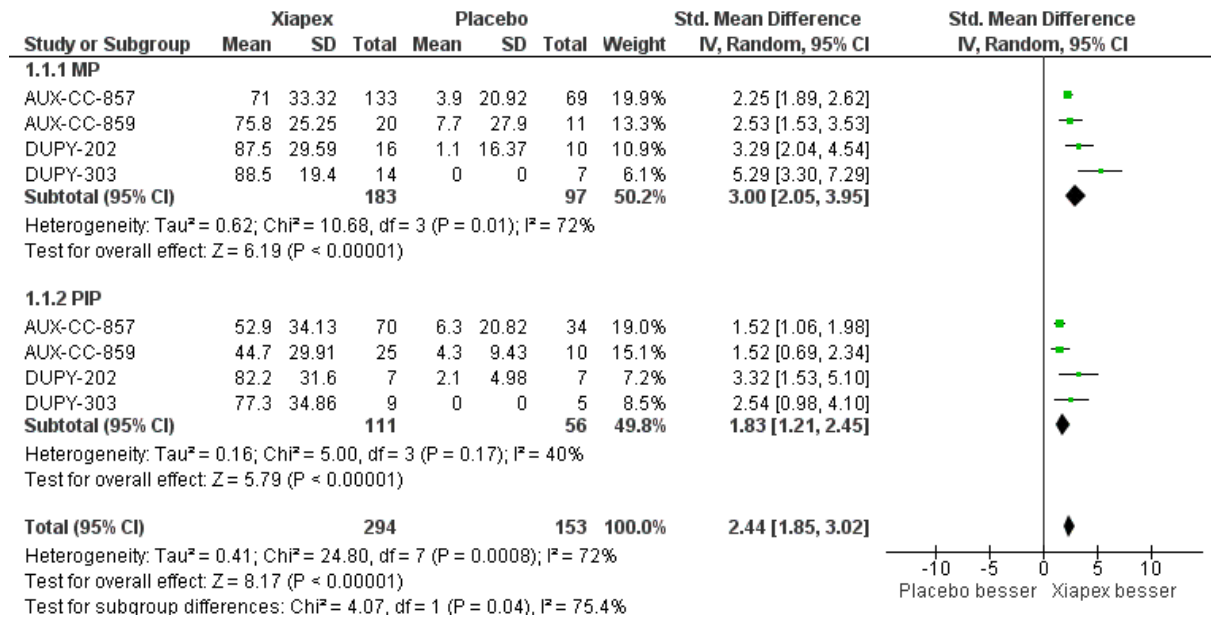


Abbildung 48: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Es folgen in Abbildung 49 und Abbildung 50 die Analysen für „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion

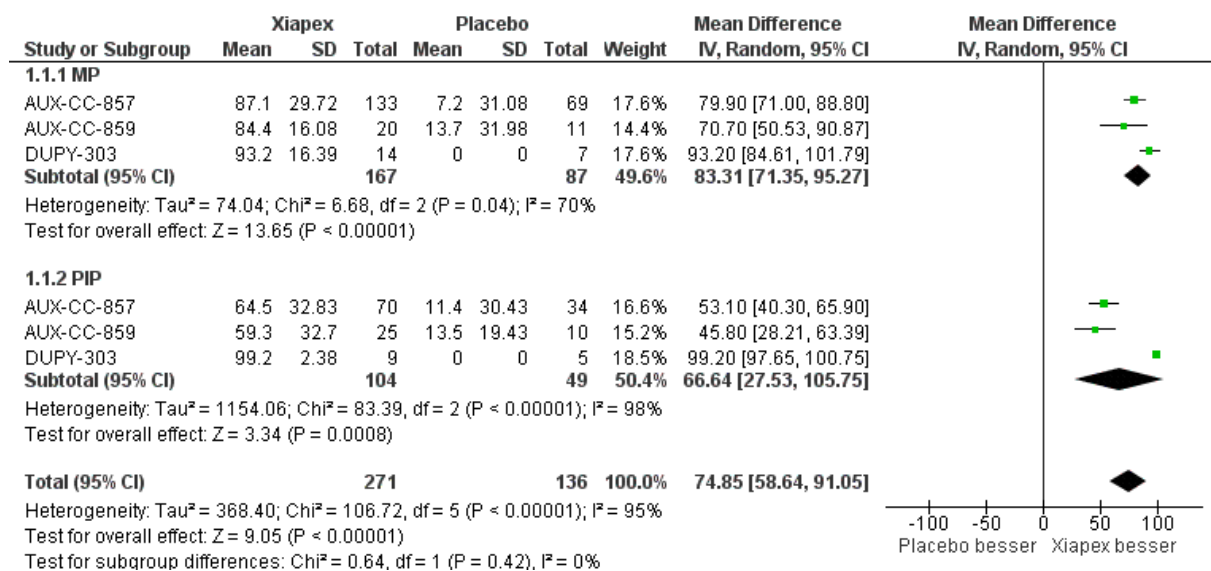


Abbildung 49: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

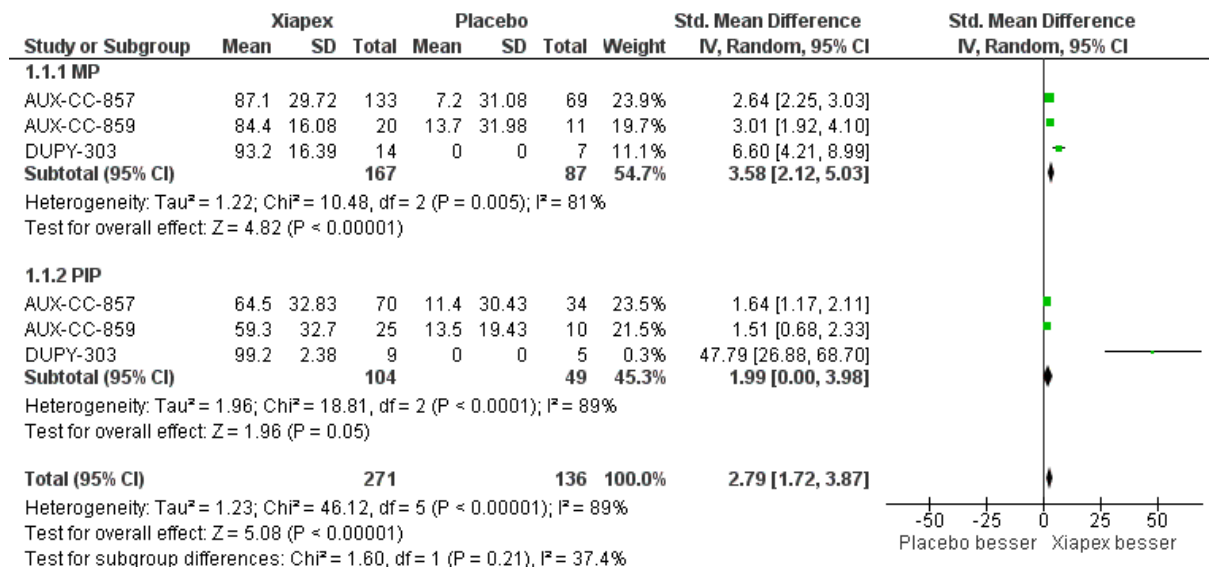


Abbildung 50: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Ein Interaktionstest zwischen Gelenktyp und Behandlung erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Veränderung der Kontraktur nach 1 Injektion ($p=0,09$) und ein signifikantes Ergebnis nach der letzten Injektion im Vergleich von Xiapex und Placebo ($p=0,42$). Sowohl die Meta-Analyse für das MP-Gelenk, als auch die Meta-Analyse für das PIP-Gelenk zeigten hinsichtlich der Veränderung der Kontraktur statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Xiapex-Gruppe, sowohl nach einer, als auch nach der letzten Injektion. Die Heterogenität der eingehenden Daten war hoch ($I^2=40\%$ bis 98%). Um die Relevanz der Gruppenunterschiede zu bewerten, wurden die standardisierten Mittelwertdifferenzen betrachtet. Da die Konfidenzintervalle vollständig oberhalb von 0,8 liegen, kann man sowohl für Patienten mit behandeltem MP-Gelenk als auch für Patienten mit behandeltem PIP-Gelenk von einem relevanten Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo hinsichtlich der Verbesserung der Kontraktur ausgehen. Der Gesamtschätzer ist aufgrund der hohen Heterogenität nicht interpretierbar.

4.3.1.3.2.13 Veränderung der Kontraktur stratifiziert nach Alter – RCT

Die Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ sind getrennt für Altersklassen „nach 1 Injektion“ (Tabelle 4-64) und „nach der letzten Injektion“ (Tabelle 4-65) zusammengefasst. Da in Studie DUPY-202 den Patienten nur 1 Injektion verabreicht wurde, wird sie separat von den restlichen Studien (AUX-CC-857, AUX-CC-859 und DUPY-303) dargestellt, bei der die Patienten bis zu 3 Injektionen erhalten konnten.

Tabelle 4-64: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
<45						
DUPY-202	2	100,0	0,00	0		
45-55						
DUPY-202	4	94,4	11,11	4	0,0	0,00
55-64						
DUPY-202	8	81,4	34,53	6	-2,5	13,82
65-74						
DUPY-202	4	63,3	47,61	4	10,0	20,00
>74						
DUPY-202	5	98,8	2,80	3	0,4	0,76

Tabelle 4-65: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
<45						
AUX-CC-857	9	80,7	22,85	4	25,0	50,00
AUX-CC-859	0			1	30,0	
DUPY-303	0			0		
45-55						
AUX-CC-857	26	76,0	33,56	15	21,0	41,04
AUX-CC-859	7	69,9	34,94	2	50,7	41,42
DUPY-303	5	97,2	3,79	3	0,0	0,00
55-64						
AUX-CC-857	85	79,5	30,65	38	4,0	30,49
AUX-CC-859	18	70,0	31,20	6	18,1	31,06
DUPY-303	11	97,0	10,05	2	0,0	0,00
65-74						
AUX-CC-857	62	80,8	37,13	32	7,5	23,33
AUX-CC-859	19	70,5	27,39	7	5,4	15,87
DUPY-303	7	92,2	20,62	6	0,0	0,00
>74						
AUX-CC-857	21	77,6	30,49	14	5,6	23,01
AUX-CC-859	1	83,3		5	1,7	17,68
DUPY-303	0			1	0,0	

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex und Placebo stratifiziert nach Alter wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 51 und Abbildung 52).

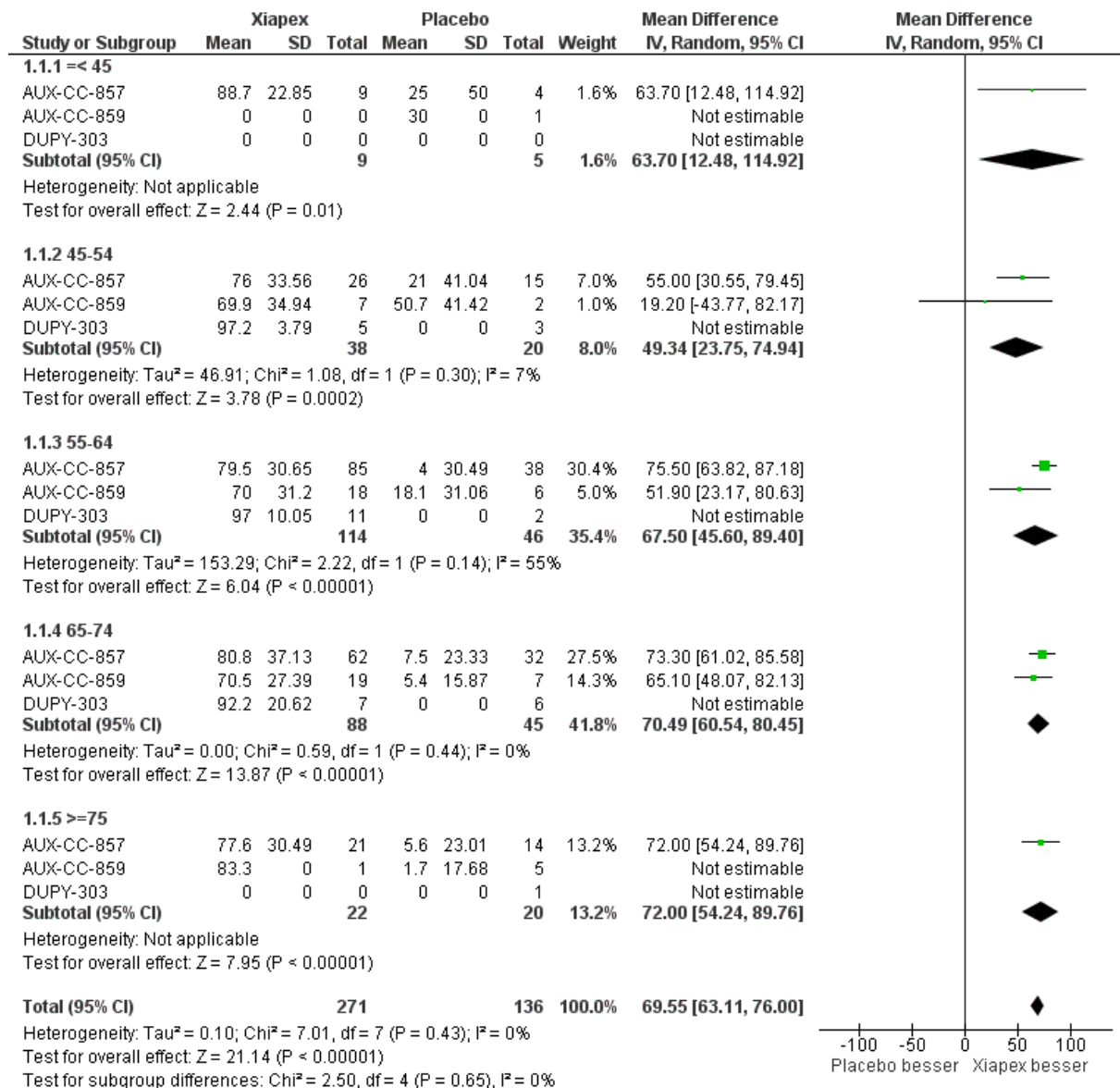


Abbildung 51: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT; Xiapex versus Placebo

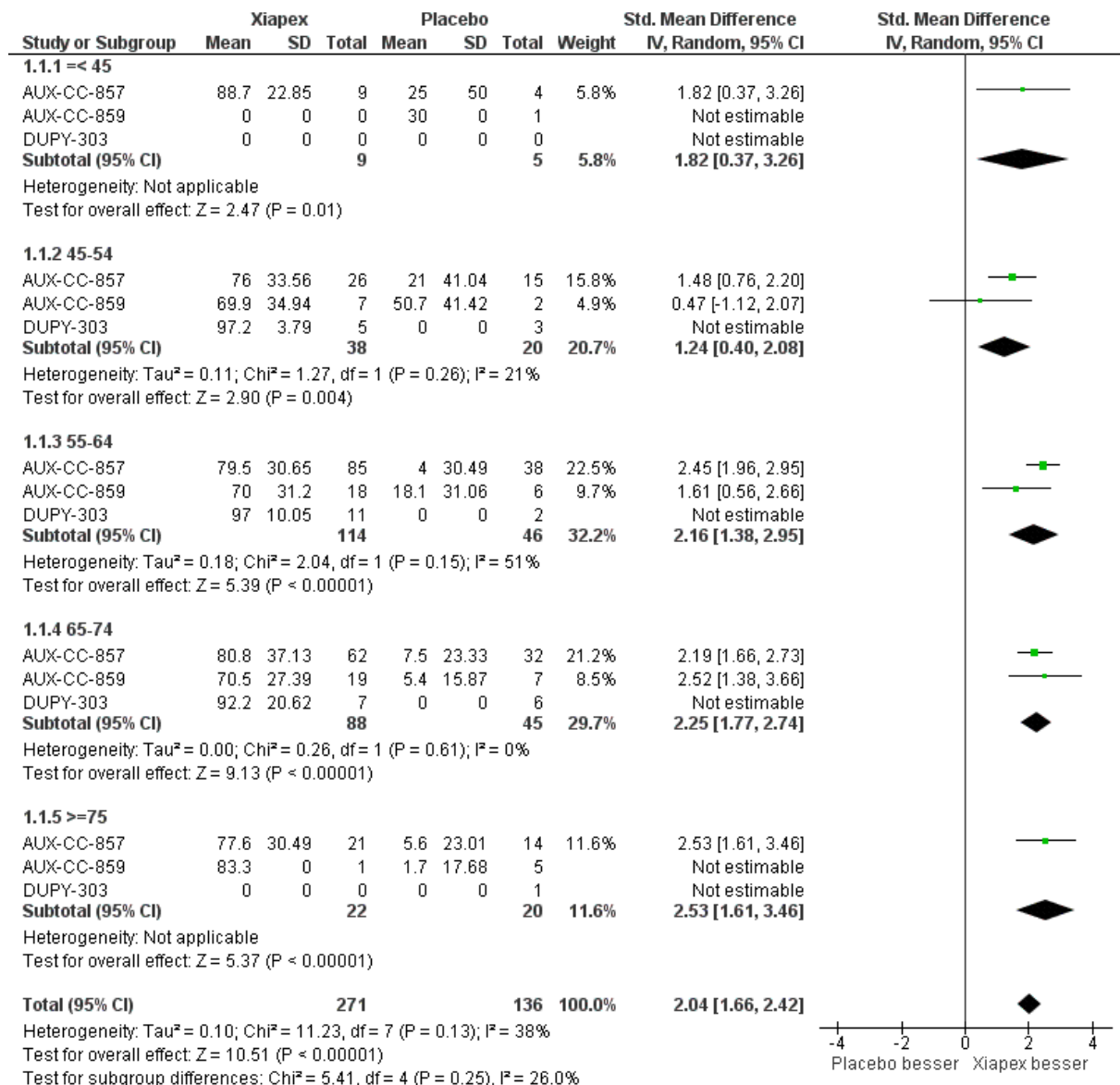


Abbildung 52: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Alter, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Ein Interaktionstest zwischen Alter und Behandlung erbrachte kein statistisch signifikantes Ergebnis für die Veränderung der Kontraktur nach der letzten Injektion (p=0,65) im Vergleich von Xiapex und Placebo. Sowohl die Meta-Analyse für ältere, als auch die Meta-Analyse für das jüngere zeigten hinsichtlich der Veränderung der Kontraktur statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Xiapex-Gruppe. Um die Relevanz der Gruppenunterschiede zu bewerten, wurden die standardisierten Mittelwertdifferenzen betrachtet. Da die Konfidenzintervalle alle über eine Grenze von 0,2 liegen, der Gesamtschätzer sogar über 0,8, kann man von einer hohen Relevanz des Unterschieds ausgehen.

4.3.1.3.2.14 Veränderung der Kontraktur stratifiziert nach Geschlecht – RCT

In Tabelle 4-66 und Tabelle 4-67 sind die Ergebnisse der Veränderung des Bewegungsradius getrennt für Geschlecht „nach 1 Injektion“ (nur DUPY-202) und „nach der letzten Injektion“ zusammengefasst.

Tabelle 4-66: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Männlich						
DUPY-202	18	82,0	32,53	15	1,7	13,50
Weiblich						
DUPY-202	5	100,0	0,00	2	0,0	0,00

Tabelle 4-67: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Männlich						
AUX-CC-857	171	78,7	33,64	73	5,6	28,72
AUX-CC-859	39	68,8	29,93	17	8,4	18,85
DUPY-303	20	94,9	13,89	8	0,0	0,00
Weiblich						
AUX-CC-857	32	82,4	26,47	30	15,8	34,73
AUX-CC-859	6	81,2	23,20	4	35,7	42,93
DUPY-303	3	100,0	0,0	4	0,0	0,00

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex und Placebo stratifiziert nach Geschlecht wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 53 und Abbildung 54).

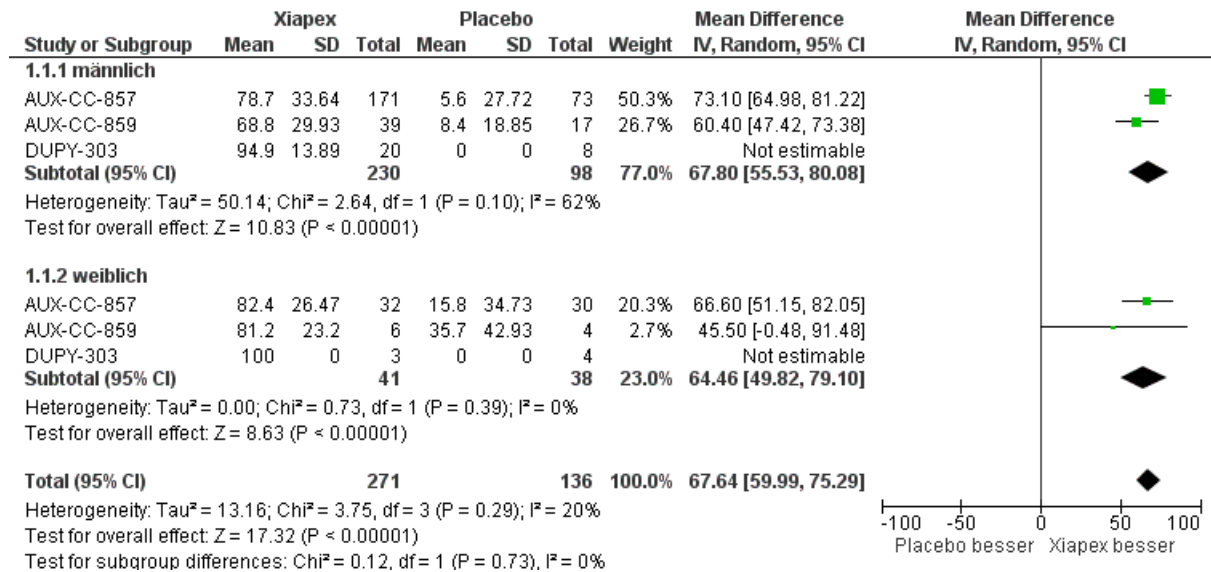


Abbildung 53: Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Xiapex versus Placebo

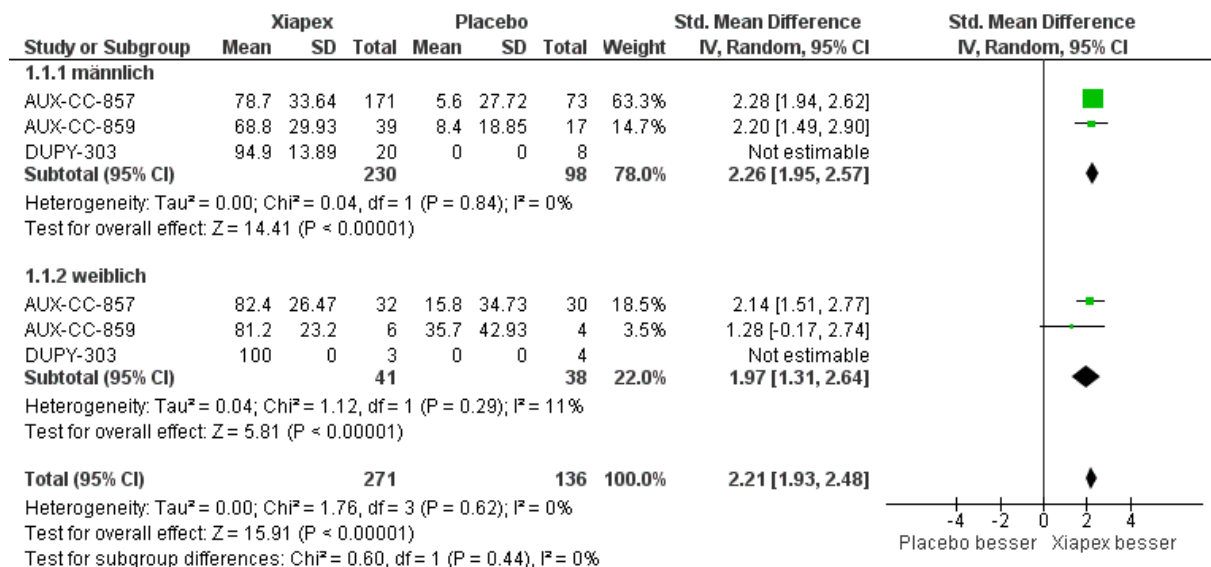


Abbildung 54: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Ein signifikanter Unterschied des Behandlungsunterschieds zwischen Mann und Frau lässt sich statistisch nicht nachweisen (p=0,73). Um die Relevanz der Gruppenunterschiede zu bewerten, wurden die standardisierten Mittelwertdifferenzen betrachtet. Für alle Subgruppen kann ein relevanter Nutzen für Xiapex festgestellt werden. Das Konfidenzintervall des Hedges'g liegt in allen Fällen über 0,8.

4.3.1.3.2.15 Veränderung der Kontraktur stratifiziert nach Schweregrad – RCT

Die folgenden Tabellen fassen die Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ nach einer (Tabelle 4-68) und der letzten Injektion (Tabelle 4-69), stratifiziert nach Gelenk, zusammen. Für Studien AUX-CC-857, AUX-CC-859 und DUPY-303 stehen nur Daten zur Veränderung der Kontraktur nach der letzten Injektion zur Verfügung.

Tabelle 4-68: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex N / Mittelwert / SD			Placebo N / Mittelwert / SD		
Leicht						
DUPY-202	12	94,0	20,62	6	1,9	21,88
Schwer						
DUPY-202	11	77,0	35,95	11	1,3	4,00

Tabelle 4-69: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex N / Mittelwert / SD			Placebo N / Mittelwert / SD		
Leicht						
AUX-CC-857	102	88,8	30,30	52	13,5	36,70
AUX-CC-859	15	75,0	23,97	9	19,2	34,11
DUPY-303	10	96,7	10,54	10	0,0	0,00
Schwert						
AUX-CC-857	101	69,9	32,11	51	3,6	22,53
AUX-CC-859	30	68,2	31,65	12	9,4	18,65
DUPY-303	13	94,7	15,03	2	0,0	0,00

Es wurden Meta-Analysen der Veränderung der Kontraktur getrennt nach Gelenktyp durchgeführt, deren Ergebnisse in Abbildung 55 und Abbildung 56 mit standardisierten Mittelwertdifferenzen dargestellt sind.

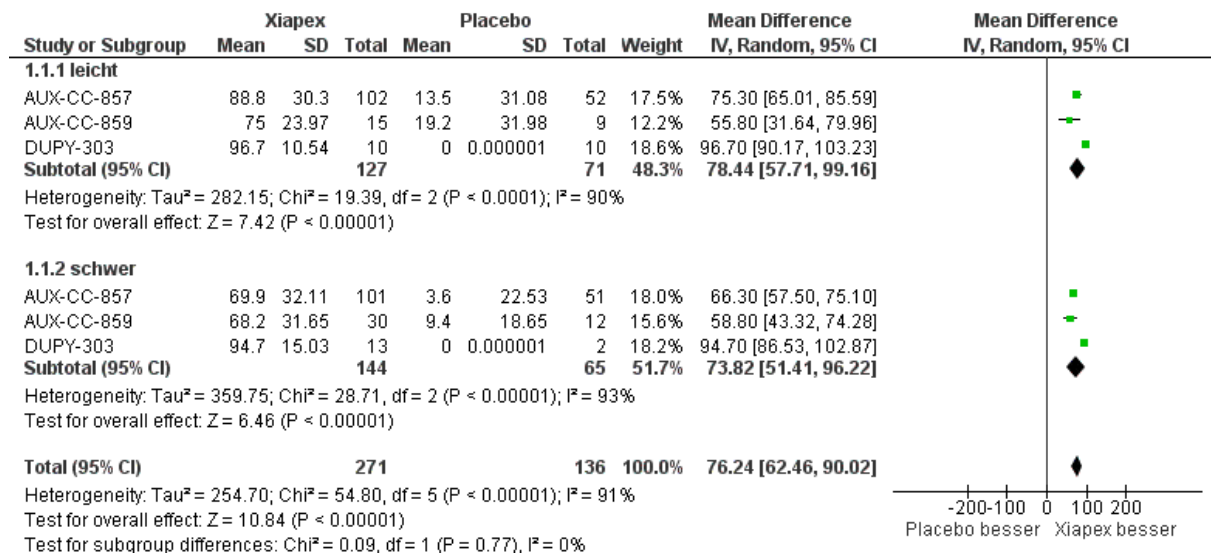


Abbildung 55: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo

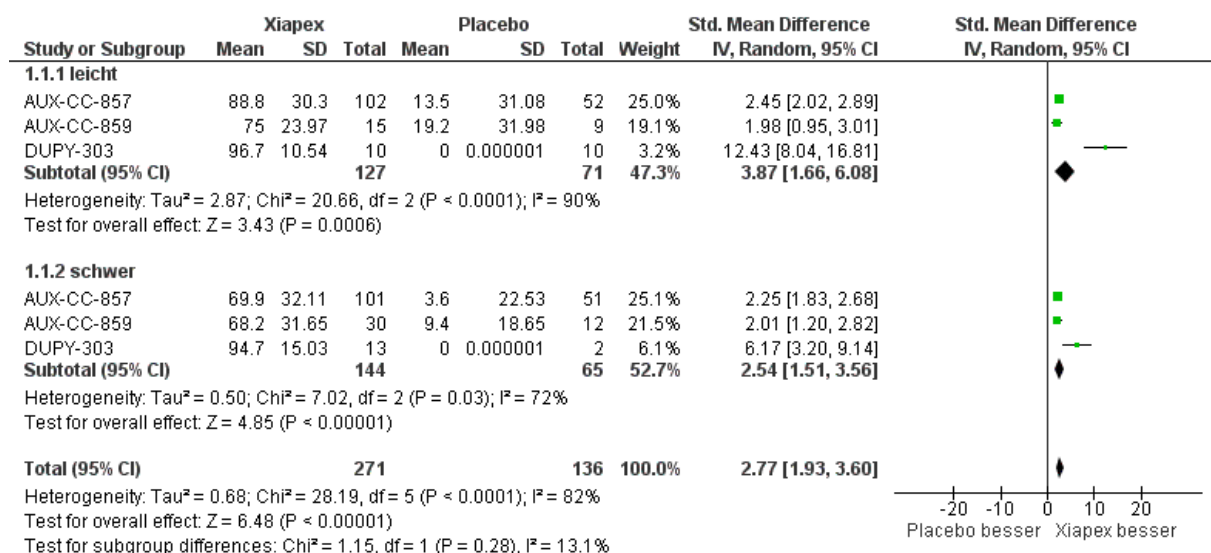


Abbildung 56: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Schweregraden lässt sich statistisch nicht nachweisen (p=0,77). Um die Relevanz der Gruppenunterschiede zu bewerten, wurden die standardisierten Mittelwertdifferenzen betrachtet. Für alle Subgruppen kann ein relevanter Nutzen für Xiapex festgestellt werden. Das Konfidenzintervall des Hedges'g liegt in allen Fällen über 0,8.

4.3.1.3.2.16 Veränderung der Kontraktur stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk – RCT

Tabelle 4-70: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach 1 Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex N / Mittelwert / SD			Placebo N / Mittelwert / SD		
MP+leicht						
DUPY-202	10	92,9	22,59	3	3,8	34,44
MP+schwer						
DUPY-202	6	78,6	39,45	7	0,0	0,0
PIP+leicht						
DUPY-202	2	100,0	0,00	3	0,0	0,0
PIP+schwer						
DUPY-202	5	75,1	35,74	4	3,7	6,48

Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

Tabelle 4-71: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex N / Mittelwert / SD			Placebo N / Mittelwert / SD		
MP+leicht						
AUX-CC-857	81	90,7	31,04	43	11,3	37,81
AUX-CC-859	10	81,6	17,42	7	19,9	38,16
DUPY-303	7	95,2	12,60	6	0,0	0,0
MP+schwer						
AUX-CC-857	52	81,5	26,86	26	0,6	12,29
AUX-CC-859	10	87,1	15,01	4	2,9	15,8
DUPY-303	7	91,3	20,35	1	0,0	0,0
PIP+leicht						
AUX-CC-857	21	81,5	26,71	9	24,3	30,38
AUX-CC-859	5	61,6	31,54	2	16,7	23,57
DUPY-303	3	100,0	0,00	4	0,0	0,0
PIP+schwer						
AUX-CC-857	49	57,1	32,71	25	6,7	29,67
AUX-CC-859	20	58,8	33,75	8	12,7	20,06
DUPY-303	6	98,8	2,92	1	0,0	0,0

Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

Abbildung 57 und Abbildung 58 zeigen die Meta-Analysen des Endpunktes Veränderung der Kontraktur nach der letzten Injektion getrennt nach Schweregrad der Kontraktur (leicht/schwer) und Gelenk (MP/PIP).

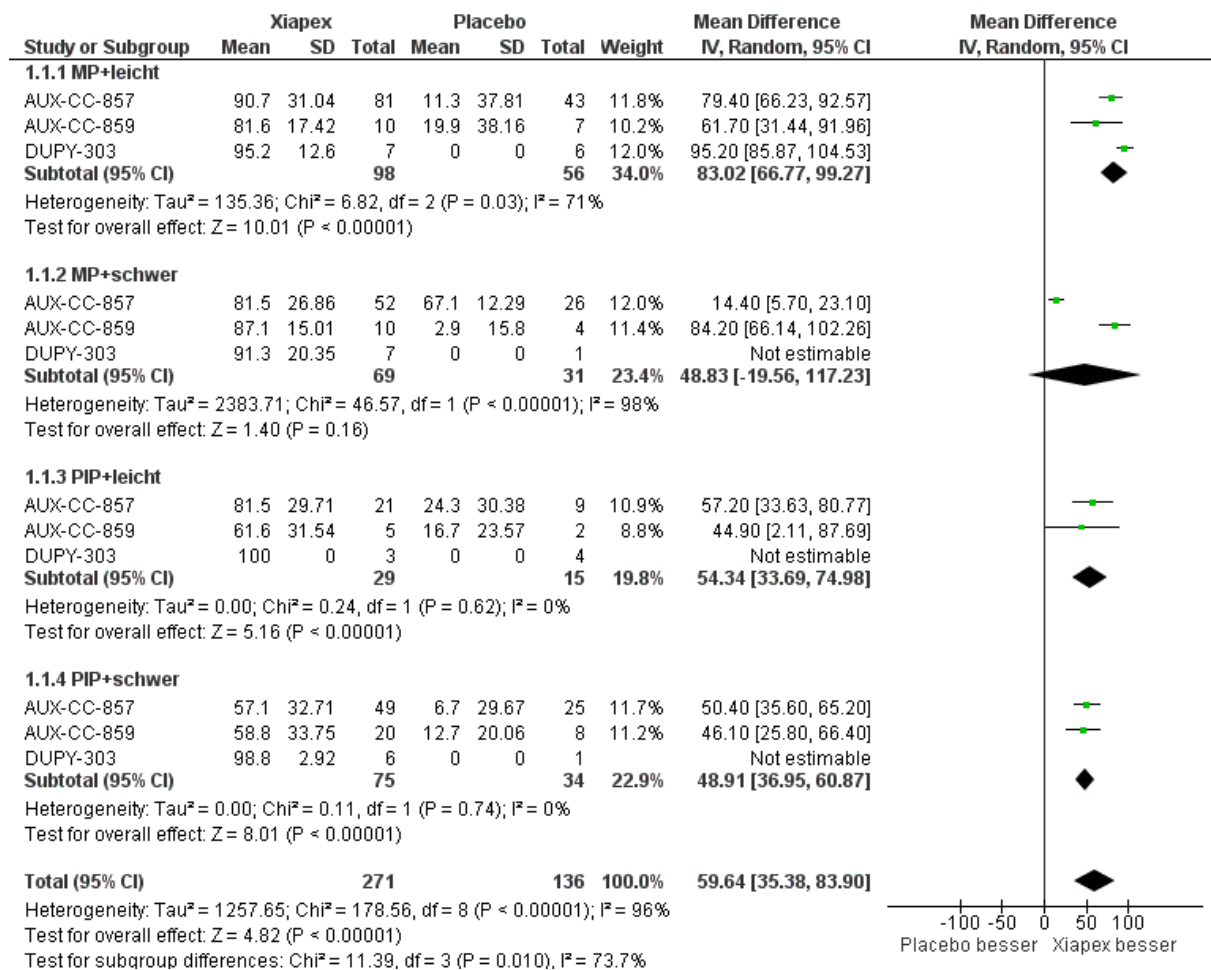


Abbildung 57: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

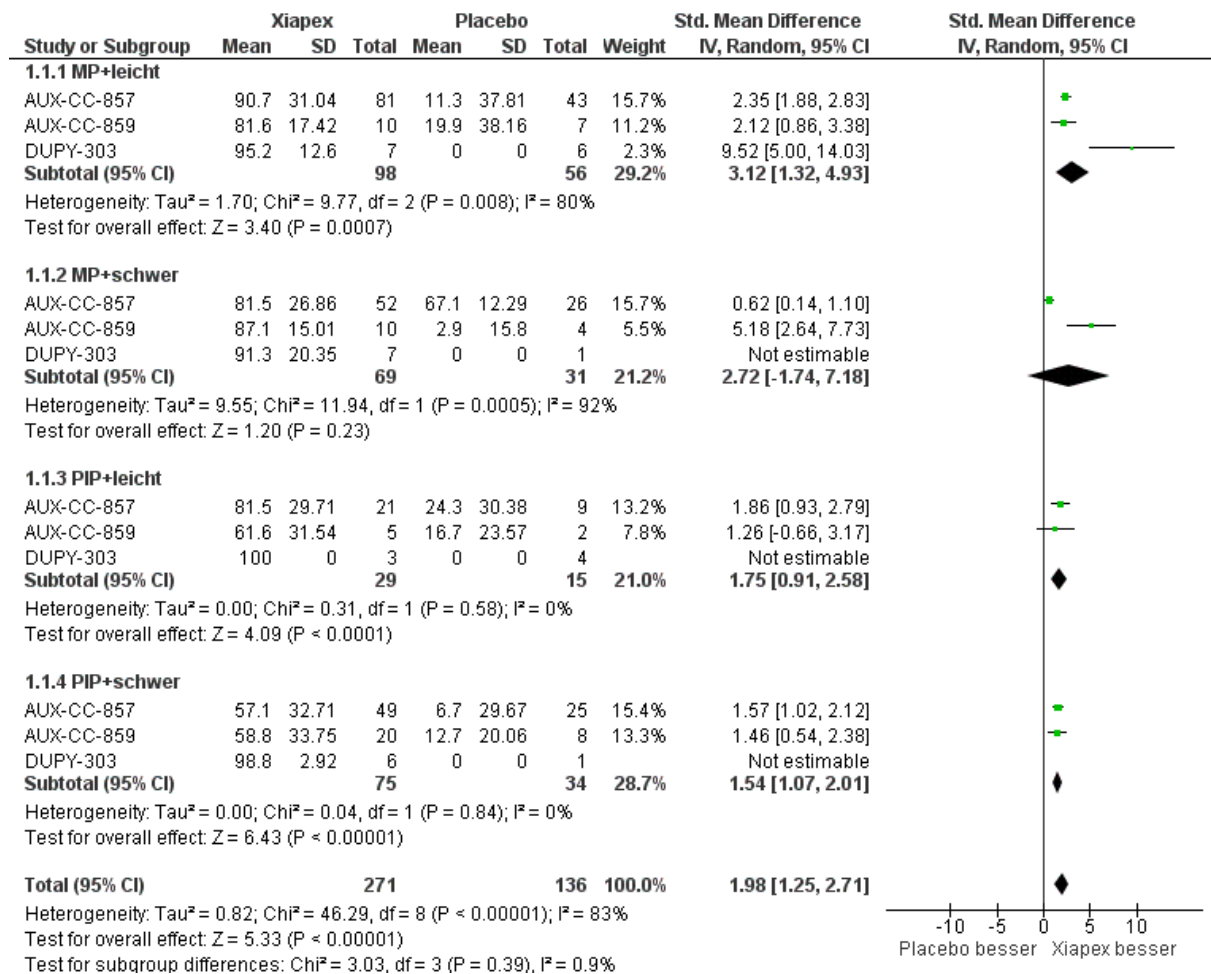


Abbildung 58: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Schweregrad und Gelenk, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Der Interaktionstest zeigt einen statistischen Unterschied zwischen den Subgruppen (p=0,010, I²=73,3%). Die einzelnen Subgruppen zeigen bis auf „MP+schwer“ einen signifikanten (auch anhand des Hedges' g einen relevanten) Unterschied von Xiapex gegenüber Placebo.

4.3.1.3.2.17 Veränderung der Kontraktur stratifiziert nach Tubiana-Stadium – RCT

Tabelle 4-72 fasst die Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium, zusammen.

Tabelle 4-72: Veränderung der Kontraktur (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Gelenktyp, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Xiapex			Placebo		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Stadium I: 1-45°						
AUX-CC-857	68	87,4	34,97	40	17,4	40,84
AUX-CC-859	5	71,3	19,6	5	-3,5	15,77
Stadium II: 46-90°						
AUX-CC-857	94	75,9	30,82	42	1,7	19,93
AUX-CC-859	32	65,1	31,88	14	22,9	26,11
Stadium III: 91-135°						
AUX-CC-857	26	77,7	30,62	19		
AUX-CC-859	7	91	6,88	2	-8,3	11,79
Stadium IV: >135°						
AUX-CC-857	15	66,5	33,23	2	0	0,001
AUX-CC-859	1	90		0	0	0

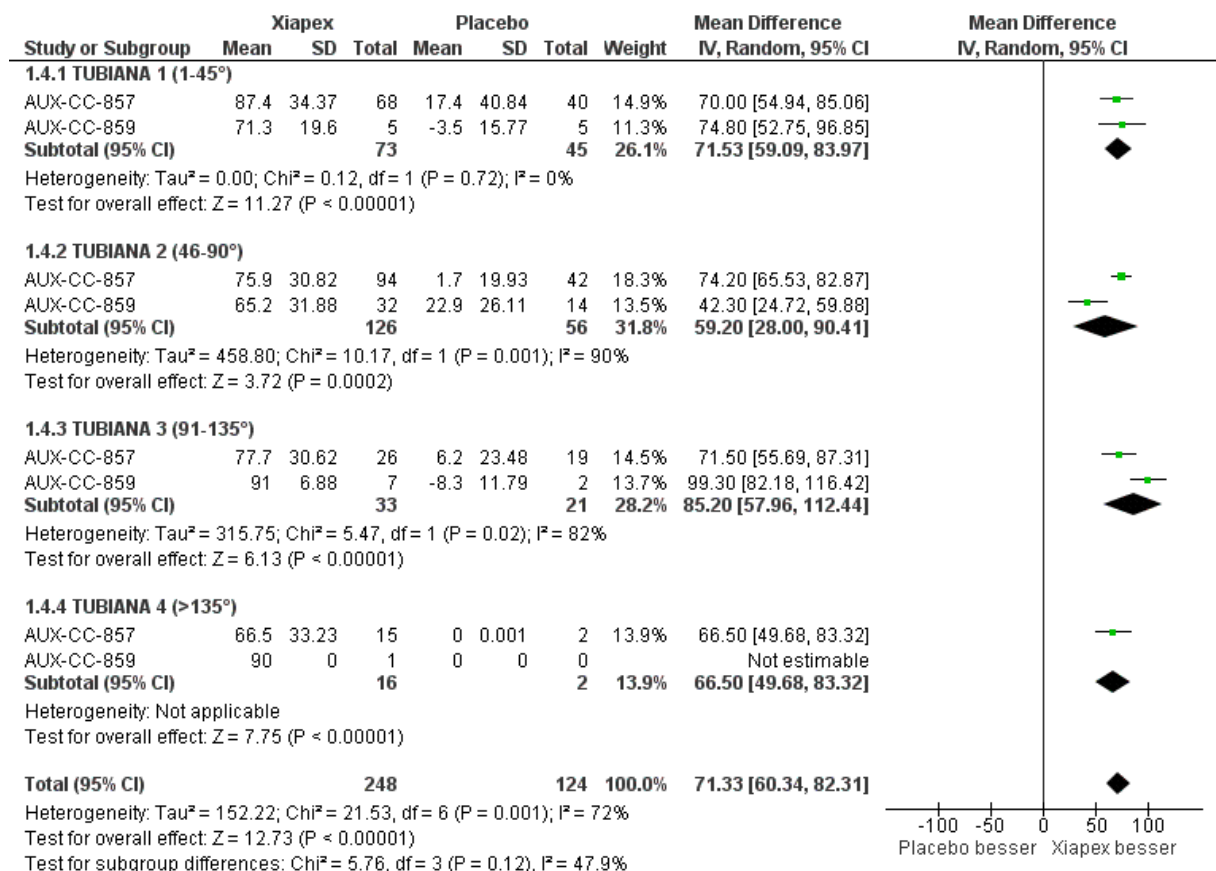


Abbildung 59: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium, aus RCT; Xiapex versus Placebo

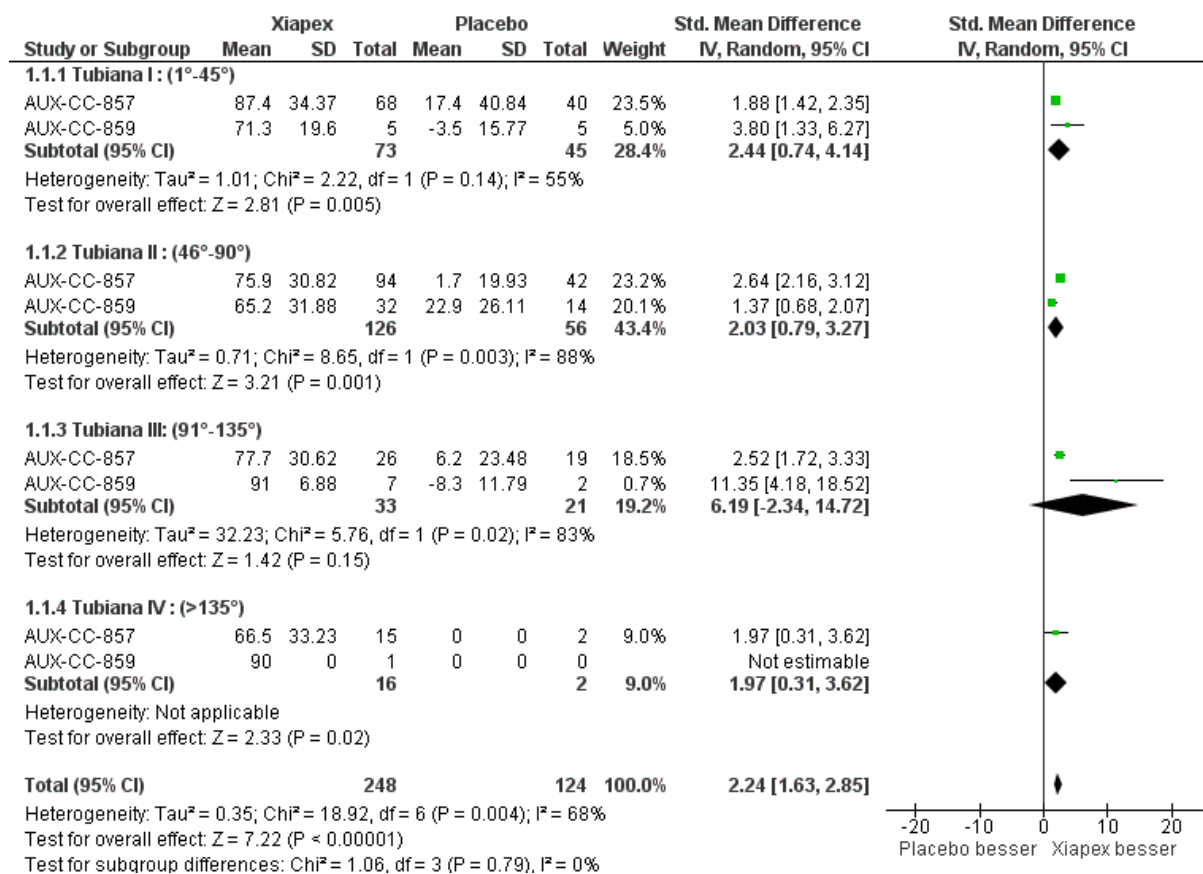


Abbildung 60: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium, aus RCT; Xiapex versus Placebo

Der Interaktionstest zeigt einen (zum Signifikanzniveau 0,2) signifikanten Unterschied ($p=0,12$; $I^2=47,9$). Die Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ stratifiziert nach Tubiana-Stadium zeigt in allen Stadien einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Xiapex-Gruppe. Analysen anhand des Hedges’g zeigen auch in allen Subgruppen (außer in Stadium III) einen relevanten Nutzen (das Konfidenzintervall ist in diesen Gruppen größer 0,2) für Xiapex gegenüber Placebo. Jedoch ist die Anzahl der Patienten vor allem im Tubiana-Stadium IV ist sehr klein, sodass eine valide statistische Aussage nicht möglich ist.

Das nicht signifikante Ergebnis im REM ist auf die große Streuung zwischen den Studien und innerhalb der Studie AUX-CC-859 (Patientenzahl $n=9$ in Tubiana Stadium III) zurückzuführen. Nimmt man anstelle des REM ein FEM, so ist das Ergebnis hinsichtlich der Veränderung der Kontraktur bei Patienten mit Tubiana III ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Xiapex (Abbildung 61).

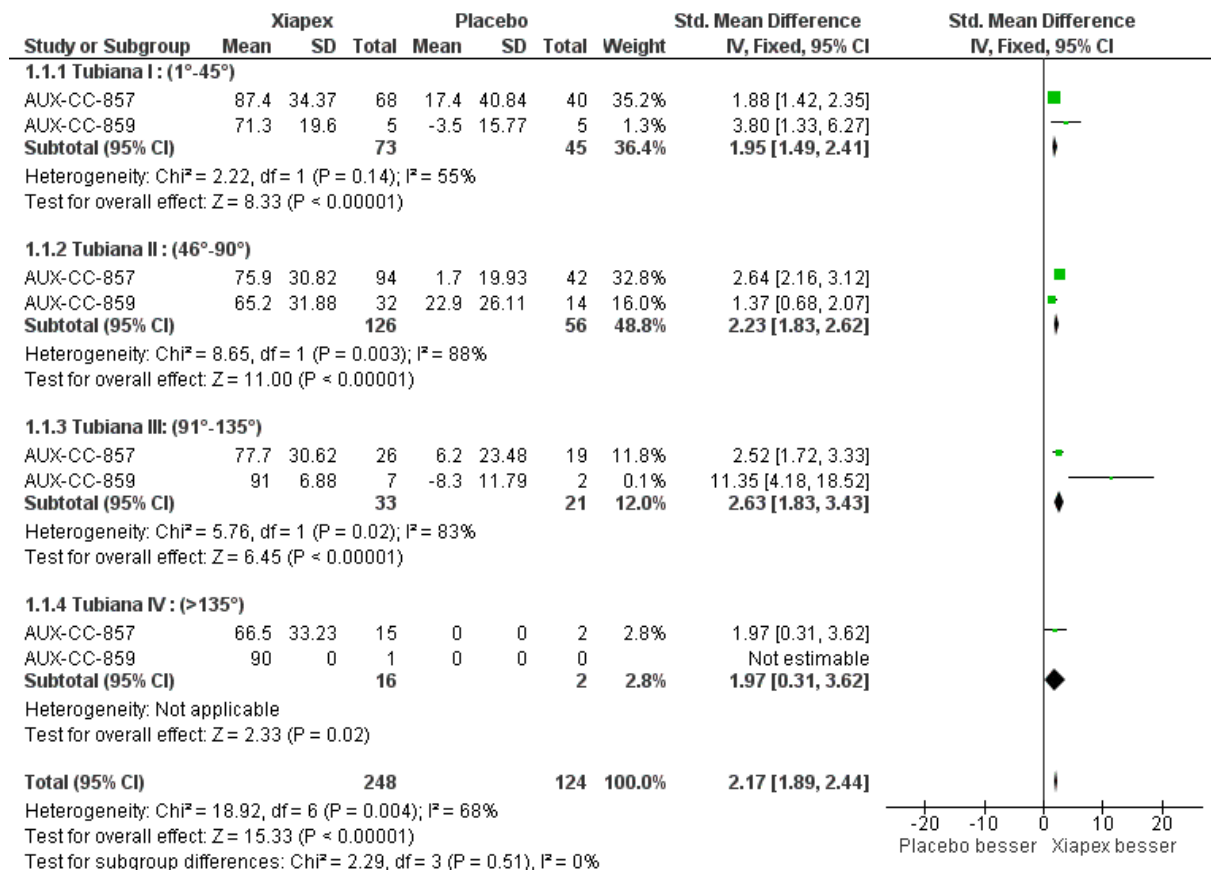


Abbildung 61: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium, aus RCT; Xiapex versus Placebo (Fixed-Effect-Modell).

Der Therapieeffekt von Xiapex bezüglich der Veränderung der Kontraktur in der gruppierten Betrachtung der Krankheitsstadien I+II sowie III+IV ist in Abbildung 62 zu sehen. Auch hier zeigt sich ein konsistenter Effekt über die Subgruppen hinweg, ein Interaktionstest ergab keine Evidenz für variierende Effekte zwischen den Subgruppen (Interaktionstest p=0,25).

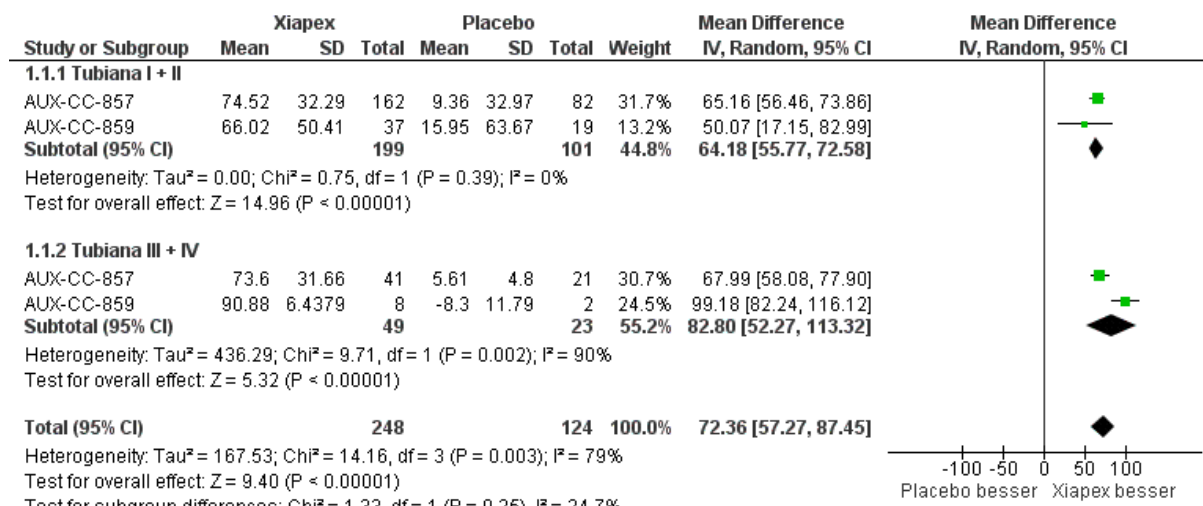


Abbildung 62: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) nach der letzten Injektion, stratifiziert nach Tubiana-Stadium (I+II versus III+IV), aus RCT; Xiapex versus Placebo

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Klinischer Erfolg

Bereits nach 1 Xiapex-Injektion war der Anteil der Patienten, die einen klinischen Erfolg erreichten, d. h. eine Reduzierung der Kontraktur des behandelten Gelenks auf 5° oder weniger (fast vollständige Streckung), deutlich höher als in der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede in den Erfolgsraten zwischen Xiapex und Placebo waren sowohl nach 1 Injektion (OR; [95%-KI] der Meta-Analyse: 34,75 [13,07; 92,45]) als auch nach der letzten von bis zu 3 Injektion wird ein deutlicher statistisch signifikanter Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 26,19 [12,49; 54,95]) statistisch signifikant und belegen den medizinischen Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo.

Meta-Analysen wurden auch getrennt nach Gelenktyp und Schweregrad der Kontraktur des primären Gelenks durchgeführt; diese Subgruppen waren bereits *a priori* in den Studienprotokollen bzw. durch das Design festgelegt. Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Tubiana-Stadium wurden *post hoc* durchgeführt.

Die vorhandenen Daten getrennt nach Gelenktyp, Schweregrad, Alter, Geschlecht und Tubiana wurden zunächst mittels eines Interaktionstest untersucht. Ein Interaktionstest bezüglich des Gelenktyps zeigte ein statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau 0,2) für den klinischen Erfolg nach der letzten Injektion. Die Interaktion

war jedoch nicht qualitativer, sondern quantitativer Natur: Sowohl für das MP-Gelenk (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 38,89 [16,22; 93,27]) als auch für das PIP-Gelenk (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 13,72 [3,83; 49,09]) konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Xiapex gegenüber Placebo gezeigt werden. Im Vergleich von Xiapex zu Placebo war der Effekt stärker in der Subpopulation der Patienten mit Kontraktur des MP-Gelenks.

In einem Interaktionstest zum klinischen Erfolg nach 1 und nach der letzten Injektion nach Alter, Geschlecht, Schweregrad der Kontraktur und Tubiana-Stadium ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (zum Signifikanzniveau 0,2). Ein signifikante Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo wurde sowohl für ältere als auch für jüngere Patienten gezeigt (OR-Gesamtschätzer [95 %-KI]: 9,71 [4,63; 20,37]), ebenso wie für männliche (OR [95 %-KI]: 41,62 [9,68; 178,93]) und weibliche Patienten (OR [95 %-KI]: 14,12 [2,77; 72,03]). Auch für Patienten mit einer schweren Kontraktur (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 26,03 [4,95; 136,97]) und für Patienten mit einer leichten Kontraktur des primären Gelenks (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 36,64 [10,53; 127,49]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Xiapex gegenüber Placebo. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt somit für alle betrachteten Subgruppen.

Die Subgruppenanalyse gemäß den Tubiana-Stadien zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil der Xiapex-Behandlung über die Placebo-Behandlung bei Patienten in den Tubiana-Stadien I-III. Die Zahl der eingeschlossenen Patienten mit Tubiana-Stadium IV war über alle Studien hinweg niedrig (n=18), sodass keine statistisch validen Aussagen für diese Patienten möglich sind. Der Vorteil zugunsten Xiapex erreichte aufgrund der geringen Patientenzahl keine statistische Signifikanz. Die Interaktionstests bezüglich des Tubiana-Stadiums zeigten keine statistisch signifikanten Variationen im Behandlungseffekt zwischen den einzelnen Stadien.

Verbesserung des Bewegungsumfangs

Die Analyse des Bewegungsumfangs in Grad erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Xiapex gegenüber Placebo nach 1 Injektion (Mittelwertdifferenz [95 %-KI] der Meta-Analyse: 28,17° [23,05°; 33,29°]) und nach der letzten Injektion (Mittelwertdifferenz [95 %-KI] der Meta-Analyse: 31,59° [27,57°; 35,61°]). Zur Bewertung der Relevanz wurde sowohl die Irrelevanzschranke von 5,4° herangezogen, die aus dem minimalen relevanten Unterschied des Vorher-Nachher-Vergleichs auf individueller Patientenebene hergeleitet wurde ($5,4^\circ = 13,5^\circ \times 0,4$), als auch die Hedges' g Berechnung durchgeführt. Da sowohl der Gesamtschätzer als auch das gesamte Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz über der Irrelevanzgrenze, ja sogar über dem MID für den individuellen Vorher-Nachher-Vergleich liegt, kann dies als Beleg für einen relevanten Nutzen interpretiert werden. Auch das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt oberhalb eines „großen Effekts“ (0,8).

Für Subgruppen nach Gelenk, Alter und Geschlecht für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsumfangs“ zeigte der Interaktionstest keine signifikanten Ergebnisse (zum Signifikanzniveau 0,2). Für die Subgruppe stratifiziert nach Schweregrad war das Ergebnis

allerdings statistisch signifikant. Hier war die Interaktion qualitativer Art und beide Subgruppen zeigten einen signifikanten Unterschied zugunsten von Xiapex

Veränderung der Kontraktur

Hinsichtlich des Zielparameters „Veränderung der Kontraktur (in Prozent)“ war ein statistisch signifikant besseres Ergebnis nach der Xiapex-Behandlung im Vergleich zu Placebo zu sehen. Die Meta-Analysen zeigten einen Unterschied zugunsten von Xiapex (Mittelwertdifferenz [95%-KI] der Meta-Analyse: 70,03% [54,87; 85,18] nach 1 Injektion und Mittelwertdifferenz [95%-KI] der Meta-Analyse: 75,08% [52,98; 97,18] nach der letzten Injektion). Die Relevanz des vorliegenden Effekts bestätigte sich bei Betrachtung der standardisierte Mittelwertdifferenz. Der Gesamtschätzer und das gesamte Konfidenzintervall lagen oberhalb eines „großen Effekts“ (0,8).

Aufgrund statistisch signifikanter Interaktionstests wurden Meta-Analysen getrennt nach Gelenktyp durchgeführt. Diese zeigten statistisch signifikante Vorteile auch für die einzelnen Gelenktypen nach der letzten Injektion (MP: *Mittelwertdifferenz* [95%-KI] der Meta-Analyse: 83,31% [71,35; 95,27]; PIP: *Mittelwertdifferenz* [95%-KI] der Meta-Analyse: 66,64% [27,53; 105,75]) und die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen belegte die Relevanz der Effekte. Für die Subgruppen nach Alter und Geschlecht zeigte der Interaktionstest keine signifikanten Ergebnisse. Für die Stratifizierung nach Schweregrad ergab der Interaktionstest ein signifikantes Ergebnis, jedoch war das Ergebnis qualitativer Art. In beiden Subgruppen sprach der Behandlungseffekt zugunsten von Xiapex.

Die Subgruppenanalyse gemäß den Tubiana-Stadien ergab einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil der Xiapex-Behandlung über die Placebo-Behandlung bei Patienten im Tubiana-Stadium I-III. Die Zahl der eingeschlossenen Patienten mit Tubiana-Stadium IV war über alle Studien hinweg niedrig (n=18), sodass keine statistisch validen Aussagen für diese Patienten möglich sind. Der Vorteil zugunsten Xiapex erreichte aufgrund der geringen Patientenzahl keine statistische Signifikanz. Der Interaktionstest bezüglich des Tubiana-Stadiums war zum Signifikanzniveau 0,2 statistisch signifikant; es zeigten sich aber keine relevanten Variationen im Behandlungseffekt zwischen den einzelnen Stadien, d. h. beobachtete Interaktionen waren quantitativer und nicht qualitativer Art.

Zufriedenheit der Patienten

Nach Beendigung der Xiapex beziehungsweise der Placebo-Therapie wurden die Studienteilnehmer nach ihrer Einschätzung der Therapie gefragt. Nach der Xiapex-Behandlung war der Anteil der Patienten, die mit der Behandlung zufrieden waren (Anteil der Patienten, die „sehr zufrieden“ oder „ziemlich zufrieden“ mit der Therapie waren) signifikant höher als nach Placebo-Behandlung. Die Meta-Analyse der beiden pivotalen Studien zum Zielparameter „Patientenzufriedenheit“ ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Xiapex (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 10,92 [6,60; 18,08]).

Unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassend zeigt sich im Vergleich von Xiapex mit Placebo eine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und erhöhte Gesamtrate therapiebezogener Ereignisse und somit einen Schaden von Xiapex gegenüber Placebo (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 22,29 [7,83; 63,45] / 46,77 [11,18; 195,73]). In Bezug auf die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse liefert die Meta-Analyse keinen Beleg für einen Schaden von Xiapex (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 2,06 [0,55; 7,72]); generell ist die Gesamtzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gering (13 Ereignisse; 11 davon in der Xiapex-Gruppe). Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse waren noch geringer und die Meta-Analyse ergab keinen Beleg für einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Xiapex und Placebo (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 3,63 [0,19; 70,95]).

Rezidivrate

Die RCT zum zu bewertenden Arzneimittel decken lediglich den Abschnitt der aktiven Behandlung mit entweder Xiapex oder Placebo und die darauffolgenden 30 Tage ab. Das Auftreten von Rezidiven wird in der Regel in den ersten Jahren nach einer Intervention beobachtet. Aus diesem Grund wurden die in RCT mit Xiapex behandelten Patienten in offene Extensionsstudien eingeschlossen und über bis zu 5 Jahre beobachtet.

Zum Endpunkt „Rezidivrate“ wurde eine separate Literaturrecherche nach Studien zu Xiapex sowie Studien zur partiellen Fasziektomie durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.3.1.2), die unabhängig vom Studiendesign umfassende Daten zur Rezidivrate infolge einer Behandlung liefern.

Da insbesondere zu Xiapex keine Langzeitdaten zur Rezidivrate aus RCT vorliegen, wird dieser Endpunkt auf Grundlage von Nicht-RCT betrachtet (Abschnitt 4.5.2) und in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Sensitivitätsanalysen

Es wurden 2 Sensitivitätsanalysen durchgeführt: In der ersten wurde für die Meta-Analyse ein Modell mit festen Effekten anstelle des Modells mit zufälligen Effekten verwendet. In der zweiten wurde die Meta-Analyse für alle Zielparameter auf der Basis der pivotalen Xiapex RCT, also unter Ausschluss der Studie DUPY-303, durchgeführt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, die z. B. bei auftretender Heterogenität die Betrachtungen eines homogene Studienpools gewährleisteten, sind in Modul 5 hinterlegt und stützen die Robustheit der im Hauptteil dargestellten Analysen (AMS GmbH, 2011).

Fazit

- Beleg für einen Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo bezüglich klinischem Erfolg (jeweils nach 1 und nach der letzten Injektion).

- Beleg für einen relevanten Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo bezüglich der Verbesserung des Bewegungsumfangs (jeweils nach 1 und nach der letzten Injektion).
- Beleg für einen relevanten Nutzen der Effekte bezüglich Veränderung der Kontraktur
- Beleg für einen Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo bezüglich der Zufriedenheit der Patienten
- Beleg für einen Schaden im Vergleich zu Placebo für die Gesamtrate unerwünschter und therapiebezogener unerwünschter Ereignisse
- Kein Beleg für einen Schaden im Vergleich zu Placebo für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.
- Die Belege für den Nutzen und Relevanz der Effekte bezüglich der obengenannten Zielvariablen gelten für Patientensubgruppen hinsichtlich des Gelenktyps und Schweregrad der Kontraktur. Variierende Effekte für die einzelnen Gelenktypen basieren auf quantitativen, nicht aber auf qualitativen Interaktionen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Die Datenlage von Xiapex stützt sich gemäß den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin auf Ergebnisse aus verblindeten RCT. Ein den internationalen Therapie-Leitlinien

und Qualitätsstandards entsprechender RCT erfordert eine standardisierte Durchführung. Chirurgische Studien sind nicht mit den Standards pharmakologischer Studien gleichzusetzen, da Qualitätskriterien wie Verblindung, Randomisierung oder eine Placebo-Kontrollgruppe in der chirurgischen Praxis nicht wie bei medikamentösen Interventionen realisierbar sind (Antes et al., 2006).

Alle in Abschnitt 4.3.1.1.4 identifizierten relevanten RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex verwenden aufgrund fehlender zugelassener medikamentöser Vergleichsinterventionen Placebo als Kontrollgruppe. Dieses Studiendesign wurde insbesondere für die vom pharmazeutischen Unternehmer finanzierten Studien mit den verantwortlichen Behörden besprochen und als adäquat befunden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2009). Auch die Literaturrecherche (Abschnitt 4.3.1.1.2) und die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.3.1.1.3) identifizierten keine weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie ist daher nur durch einen indirekten Vergleich möglich, der im vorliegenden Fall Placebo als Brückenkompator benötigen würde (Abschnitt 4.5.1).

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Weder der pharmazeutische Unternehmer und Zulassungsinhaber Pfizer Ltd. noch der in die Entwicklung von Xiapex involvierte Partner Auxilium Ltd. haben Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie durchgeführt oder waren finanziell an der Durchführung einer derartigen Studie beteiligt. Es liegen keine vom pharmazeutischen Unternehmen durchgeführten oder finanzierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (Tabelle 4-73 und Tabelle 4-74).

Tabelle 4-73: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
keine Studien				

Die Tabelle 4-73 umfasst alle von pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex im beschriebenen Anwendungsgebiet. Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 06.10.2011 ab.

Tabelle 4-74: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
keine Studien	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Xiapex gegenüber der partiellen Fasziektomie erfolgt auf Basis eines indirekten Vergleiches (Abschnitt 4.5.1). Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurden publizierte Studien zur Vergleichstherapie im Rahmen einer systematischen bibliografischen Literaturrecherche in relevanten medizinischen und wissenschaftlichen Datenbanken mittels einer sequentiellen, systematischen Suchstrategie unter der Fragestellung „Identifikation von Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie zur Behandlung der Dupuytren’schen Kontraktur“ abgerufen und hinsichtlich prädefinierter Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-3) selektiert.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 06.09.2011 erzielte insgesamt 51 Treffer. Nach automatisiertem und manuellem Ausschluss der Duplikate (n=28) wurden die verbleibenden 23 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 13 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden

10 Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 7 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C Tabelle 4-160).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 3 relevante Publikationen. Jedem der relevanten Treffer ist eine Einzelstudie zuzuordnen.

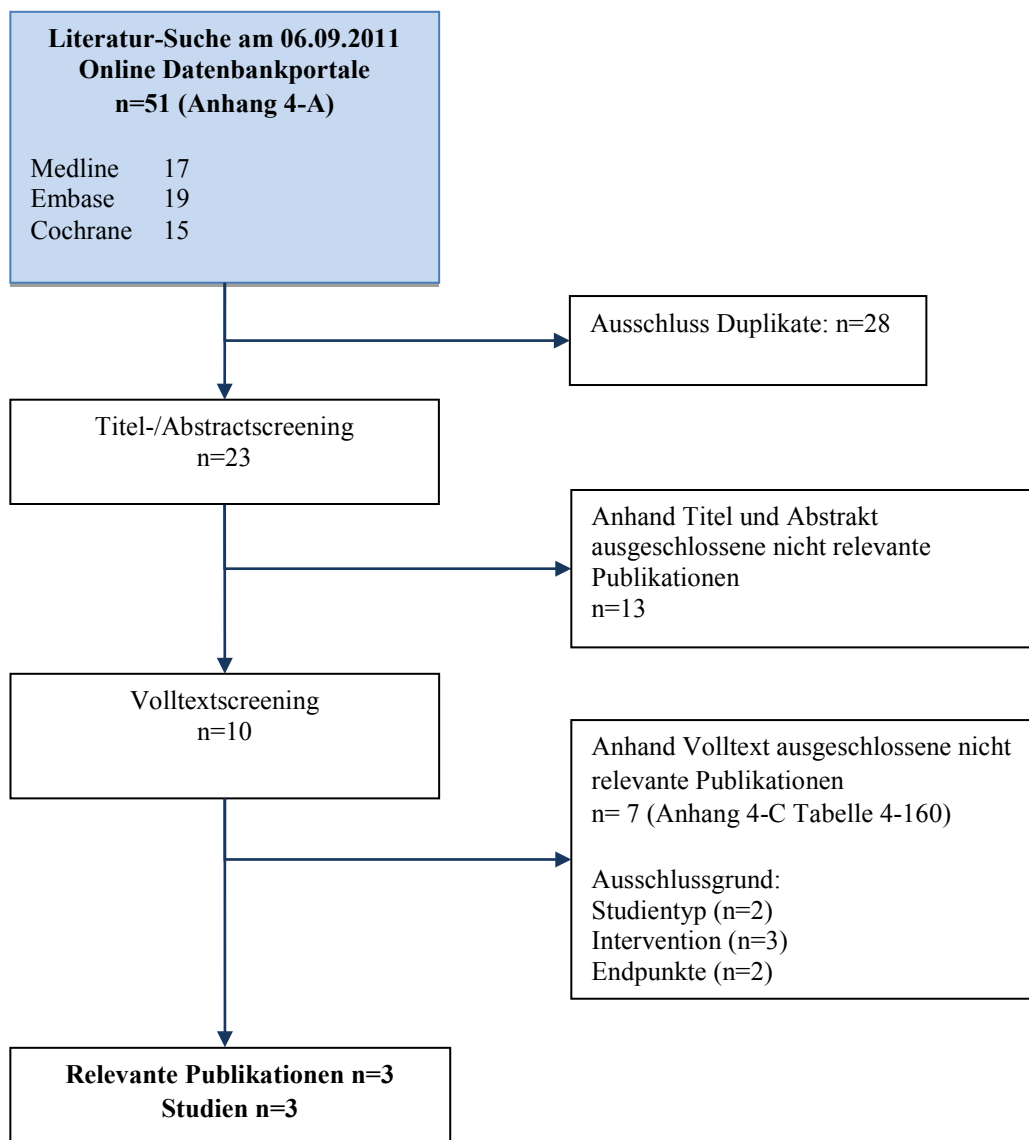


Abbildung 63: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die

Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-75: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
van Rijssen et al., 2006	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011e)	nein	ja (van Rijssen et al., 2006)
Ullah et al., 2009	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011i)	nein	ja (Ullah et al., 2009)
Citron et al., 2005	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=ISRCTN06147166] (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011a)	nein	ja (Citron und Nunez, 2005)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d.=bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie durchgeführt oder finanziert (Abschnitt 4.3.2.1.1.1).

Über die Literaturrecherche (Abschnitt 4.3.2.1.1.2) und die Studienregistersuche (Abschnitt 4.3.2.1.1.3) konnte keine RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie identifiziert werden, die Placebo als Komparator verwendet. Es wurden 3 aktivkontrollierte RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert (Tabelle 4-76). Die Kontrollgruppen waren allerdings jeweils unterschiedlich.

Da weder direkte Vergleichsstudien noch Studien mit dem gleichen Komparator (Placebo) vorliegen, werden gemäß dem Prinzip der best verfügbaren Evidenz diese Studien zur Vergleichstherapie akzeptiert.

Tabelle 4-76: Studienpool – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie	verfügbare Datenquellen ^a
Placebokontrollierte Studien, zweckmäßige Vergleichstherapie partielle Fasziektomie		
Nicht verfügbar		
Für nicht adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Studien zur partiellen Fasziektomie		
Citron et al., 2005	Randomisierter, kontrollierter Vergleich von Z-Plastik und Y-V-Plastik	(International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011a) (Citron und Nunez, 2005)
Ullah et al., 2009	Randomisierter, kontrollierter Vergleich von „Firebreak“ Hauttransplantat und partieller Fasziektomie	(International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011i) (Ullah et al., 2009)
van Rijssen et al., 2006	Randomisierter, kontrollierter Vergleich von perkutaner Nadelfasziotomie und partieller Fasziektomie	(International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011e) (van Rijssen et al., 2006)

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte*
Randomisierte kontrollierte Studien						
Citron et al., 2005	RCT, einfach verblindet (nur Patienten)	Erwachsene mit Dupuytren'scher Kontraktur	Fasziektomie mit Y-V-Plastik n=47 Z-Plastik n=33	Mindestens 2 Jahre oder bis zum Rezidiv	England 2/1998 – 8/2002	patientenrelevante Endpunkte: Mittlere Kontraktur, präoperativ und 2 Jahre postoperativ Komplikationen nach 2 Jahren
Ullah et al., 2009	RCT	Erwachsene mit Dupuytren'scher Kontraktur	Fasziektomie n=40 (43 Hände, 46 Finger) Dermofasziektomie n=39 (41 Hände, 44 Finger)	3 Jahre	England Zeitraum; nicht berichtet	patientenrelevante Endpunkte: Prä- und postoperativer Bewegungsradius Mittlerer Bewegungsradius am PIP- Gelenk
van Rijssen et al., 2006	RCT	Erwachsene mit Dupuytren'scher Kontraktur	perkutane Nadelfasziotomie n=57 partielle Fasziektomie n=56	6 Wochen	Niederlande 8/2002-1/2005	patientenrelevante Endpunkte: Passives Streckdefizit nach 1 und 6 Wochen pro Gelenk und über alle Gelenke Patientenzufriedenheit

* es wird nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden

Tabelle 4-78: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2
Citron et al., 2005	Fasziektomie mittels Y-V-Plastik	Fasziektomie mittels Z-Plastik
van Rijssen et al., 2006	perkutane Nadelfasziotomie (PNF)	partielle (<i>limited</i>) Fasziektomie
Ullah et al., 2009	Fasziektomie	Dermofasziektomie

Zur Einordnung der Ergebnisse aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Ergebnisse aller Behandlungsarme dargestellt. Für den indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden allerdings nur die Behandlungsgruppen der RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie betrachtet. Dies sind die bei Citron et al., 2005 (Citron und Nunez, 2005) beschriebenen Gruppen 1 und 2 (beide Gruppen wurden mit partieller Fasziektomie behandelt, wobei sich nur die Art der Schnittführung unterschied), Gruppe 2 bei van Rijssen et al., 2006 (van Rijssen et al., 2006) und Gruppe 1 bei Ullah et al., 2009 (Ullah et al., 2009).

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	Grad der Kontraktur bei Studieneintritt Mittelwert
Citron et al., 2005				
V-Y-Plastik	47	65 (10)	21,8 / 78,2	56°
Z-Plastik	33	65 (10)	18,2 / 81,8	57°
van Rijssen et al., 2006				
partielle Fasziektomie	56	64 (n.b.)	22,2 / 81,8	n.b.
perkutane Nadelfasziotomie				n.b.
Ullah et al., 2009				
Fasziektomie	40	65,7 (1,5)	15,0 / 85,0	Alle Patienten: MP: 21° PIP: 59°
"Firebreak" Fasziektomie				

w / m: weiblich / männlich; n.b.: nicht berichtet; MP: Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Vorbehandlung (%)
Citron et al., 2005	Exklusion von bereits operierten, rekurrenten Patienten ansonsten keine Angaben
van Rijssen et al., 2006	Exklusion von bereits operierten, rekurrenten Patienten ansonsten keine Angaben

Ullah et al., 2009	Exklusion von bereits operierten, rekurrenten Patienten ansonsten keine Angaben
--------------------	--

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Disposition	Patienten n (%)
Citron et al., 2005	Studie regulär beendet:	79
	kein <i>Follow-up</i> möglich	12
	fehlerhaft eingeschlossen	7
	Psychologische Probleme	1
	Operationsmethode verändert (<i>full thickness graft</i>)	1
van Rijssen et al., 2006	Studie regulär beendet:	113
	Einwilligung widerrufen	6
	keine vollständigen Daten erhoben	2
Ullah et al., 2009	Studie regulär beendet	82
	Aus Studie ausgeschlossen	17
	Einwilligung widerrufen	7
	gegen Operation entschieden aus medizinischem Grund	5
	keine Operation erhalten	2

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es liegen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich des Alters und Verteilung der Geschlechter in den RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Über den Grad der Kontraktur bei Studieneintritt lassen sich aufgrund lückenhafter Daten keine Aussagen treffen.

Alle Studien schließen nicht operierte Patienten mit primärer Dupuytren'scher Kontraktur ein. Eine vorangegangene Operation oder rekurrente Kontraktur war in allen Studien ein Ausschlussgrund. Darüber hinaus sind keine Angaben verfügbar, ob alternative Vorbehandlungen stattgefunden haben.

Der Ausschluss von Patienten aus der Studie ist für alle RCT nur behandlungsübergreifend und nicht separat für die einzelnen Behandlungsarme dargestellt.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-82: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Citron et al., 2005	ja	nein	ja	nein	nein	nein	hoch
van Rijssen et al., 2006	ja	nein	nein	nein	nein	nein	hoch
Ullah et al., 2009	ja	nein	nein	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen 3 Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die randomisiert durchgeführt wurden (Tabelle 4-82). Bei Citron et al., 2005 wurden die Patienten konsekutiv eingeschlossen, randomisiert wurde mit Hilfe eines Zufallsgenerator (Citron und Nunez, 2005). Eine Verblindung der Patienten konnte eingehalten werden, der behandelte Chirurg konnte aufgrund der operativen Prozedur nicht verblindet werden. Die Verblindung eines unabhängigen Arztes zur separaten Begutachtung des Behandlungserfolges ist aufgrund der operativen Merkmale, wie der spezifischen Schnittführung ebenfalls nicht möglich. Die Nachbehandlung wurde von einem unabhängigen Arzt durchgeführt, der aber Einsicht in die Akten hatte.

Sowohl bei Ullah et al., 2009 als auch bei van Rijssen et al., 2006 wurde die Randomisierung mithilfe versiegelter Umschläge durchgeführt (Ullah et al., 2009, van Rijssen et al., 2006). Eine Verblindung der Patienten oder der behandelnden Chirurgen fand in beiden Studien aufgrund der Nicht-Verblindbarkeit einer operativen Maßnahme nicht statt.

Ein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde in den Studien nicht gefunden, eine Verzerrung kann aber aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83 stellt die Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche dar.

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Klinischer Erfolg	Veränderung des Bewegungsradius	Veränderung der Kontraktur	Zufriedenheit der Patienten	Unerwünschte Ereignisse / Komplikationen	Rezidivrate
AUX-CC-857	ja	ja (in Grad)	ja	ja	ja	nein
AUX-CC-859	ja	ja (in Grad)	ja	ja	ja	nein
DUPY-101	ja	ja (keine Zahlen)	nein	nein	ja (keine Zahlen)	nein
DUPY-202	ja	ja (in Grad)	ja	nein	ja	nein
DUPY-303	ja	ja (in Prozent)	ja	nein	ja	nein
Citron et al., 2005	ja	nein	ja	nein	ja	ja**
Ullah et al., 2009	nein	ja	ja	nein	ja	ja**
van Rijssen et al., 2006	nein	nein	ja	nein	ja	ja**

* Die Studien des pharmazeutischen Unternehmers AUX-CC-857, AUX-CC-859, DUPY-101, DUPY-202 und DUPY-303 berichten unerwünschte Ereignisse, während die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Komplikationen, die bei der partiellen Fasziektomie auftreten, berichten.

** Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt „Rezidivrate“ sind separat als weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) dargestellt.

Die Rezidivrate nach Xiapex-Behandlung wurde nicht im Rahmen der randomisiert kontrollierten Studiendauer erfasst (Abschnitt 4.3.1.3), sondern während sich anschließender offener Extensionsstudien.

Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt „Rezidivrate“ sind deshalb separat als weitere Untersuchungen (4.3.2.3) dargestellt.

4.3.2.1.3.1 Klinischer Erfolg – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	partielle Fasziektomie
3	AUX-CC-857 AUX-CC-859 DUPY-303	•	
1	Citron et al., 2005		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich gerechnet. Die Ergebnisse zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden deskriptiv gegenübergestellt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Operationalisierung von Endpunkt „Klinischer Erfolg“ und sein Verzerrungspotential sind in Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86 dargestellt.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Endpunkt „Klinischer Erfolg“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Operationalisierung
AUX-CC-857	Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion wurde operationalisiert als eine Reduzierung der Kontraktur auf 5° oder weniger 30 Tage nach bis zu 3 Injektion (die im Abstand von 30 Tagen erfolgen mussten) gemessen mit der Neutral-Null-Methode
AUX-CC-859	Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion wurde operationalisiert als eine Reduzierung der Kontraktur auf 5° oder weniger 30 Tage nach bis zu 3 Injektion (die im Abstand von 30 Tagen erfolgen mussten) gemessen mit der Neutral-Null-Methode
DUPY-303	Klinischer Erfolg nach der letzten Injektion wurde operationalisiert als eine Reduzierung der Kontraktur auf 5° oder weniger 30 Tage nach bis zu 3 Injektion (die im Abstand von 30 Tagen erfolgen mussten) gemessen mit der Neutral-Null-Methode
Citron et al., 2005	Volle Korrektur während der Operation (" <i>full correction at surgery</i> ")

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Citron et al., 2005	hoch	nein	Unklar*	nein	nein	Hoch

* aufgrund mangelnder Darstellung im Umgang mit Protokollverletzern oder *Lost-to-Follow-up*-Patienten

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ ist aufgrund des generellen Verzerrungspotentials der Studie als hoch einzuschätzen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Tabelle 4-16 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nur 1 RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie berichtet Ergebnisse zum Endpunkt „Klinischer Erfolg“. Die Berechnung eines gewichteten Mittelwertes ist somit nicht möglich. Die Resultate für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“ sind in Tabelle 4-87 zusammengefasst.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	N	% Klinischer Erfolg
Citron et al., 2005		<i>full correction at surgery</i>
Z-Plastik	33	97,0% während der Operation
Y-V-Plastik	46	95,7% während der Operation

Citron et al., 2005 berichtet, dass alle bis auf 3 Patienten eine volle Korrektur während der Operation („*at surgery*“) erreichten. Davon war ein Patient zur Y-V-Plastik-Gruppe und 2 Patienten zur Z-Plastik-Gruppe randomisiert worden. Die Aussage dieser Erfolgsrate ist beschränkt, da Patienten zum Zeitpunkt der Operation bzw. nach Abschluss der Operation in der Regel anästhesiert oder narkotisiert sind und kein Schmerzempfinden haben. Ob eine volle schmerzfreie passive Streckung des operierten Fingers möglich ist bzw. diese Streckung sogar aktiv von allen Patienten erreicht werden kann, ist den Daten nicht zu entnehmen. Eine Unterscheidung nach betroffenem Gelenk wurde in dieser Studie nicht vorgenommen.

Im Vergleich zu den Ergebnissen zum klinischen Erfolg der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Tabelle 4-88 die Ergebnisse zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex dargestellt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt „Klinischer Erfolg“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gewichtete Mittelwerte*)

Zeitpunkt	Gelenk	n	Klinischer Erfolg (<5° Kontraktur)
nach bis zu 3 Xiapex-Injektion	Total	271	63,1%
	PIP	104	42,3%
	MP	167	76,0%
nach bis zu 3 Placebo-Injektion	Total	136	5,5%
	PIP	49	1,4%
	MP	87	4,1%

MP: Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

* es stehen Daten von 3 Studien zur Verfügung (AUX-CC-857, AUX-CC-859 und die DUPY-303)

Der klinische Erfolg der Behandlung, gemessen als Anzahl der Patienten, die eine volle Streckung nach der Behandlung erreichen (<5°) lässt sich wegen der strukturellen Unterschiede zwischen Operation und Xiapex anhand der vorliegenden Daten aus RCT nicht vergleichen. Aus den Daten zur partiellen Fasziektomie geht nicht hervor, ob die Messung Aussagen zur aktiven oder passiven Streckung beinhaltet und welche Messmethodik angewandt wurde.

Zwar kann während der partiellen Fasziektomie durch vollständiges Entfernen aller befallenen Gewebeteile eine volle Streckung des Fingers erreicht werden, es ist jedoch davon auszugehen, dass mit Abklingen der Betäubung und mit Einsetzen des Schmerzempfindens, der Schwellung, sowie der anschließenden Narbenbildung der anfängliche Operationserfolg geschmälert wird.

Im Vergleich dazu wird der Erfolg der Xiapex-Injektion unmittelbar nach Ruptur der fibrösen Stränge ersichtlich.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Veränderung des Bewegungsradius – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	partielle Fasziektomie
3	AUX-CC-857 AUX-CC-859	•	
1	Ullah et al., 2009		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich gerechnet. Die Ergebnisse zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden deskriptiv gegenübergestellt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius,, und sein Verzerrungspotential sind in Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86 dargestellt.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Operationalisierung
AUX-CC-857	Veränderung des Bewegungsradius (in Grad gemessen) 30 Tage nach bis zu 3 Injektion
AUX-CC-859	Veränderung des Bewegungsradius (in Grad gemessen) 30 Tage nach bis zu 3 Injektion
Ullah et al., 2009	Bewegungsradius wurde prä-operativ und postoperativ mit einem Finger-Goniometer bestimmt nach 3 Jahren

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Ullah et al., 2009	hoch	nein	unklar*	ja	nein	hoch

* aufgrund mangelnder Darstellung im Umgang mit Protokollverletzern oder *Lost-to-Follow-up*-Patienten

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden nur der prä- und postoperative Bewegungsradius des PIP-Gelenks bestimmt, was auch ein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sein kann. Auch wurden die Anzahl der Patienten oder Gelenke nicht explizit für die Messung des Endpunktes angegeben. Aber das Verzerrungspotential für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ ist auch schon aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Tabelle 4-20 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nur 1 RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie berichtet Ergebnisse zum Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“. Die Berechnung eines gewichteten Mittelwertes ist somit nicht möglich. Die Ergebnisse zum prä- und postoperativen Bewegungsradius bzw. der Veränderung des Bewegungsradius sind in Tabelle 4-93 dargestellt.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	N	Bewegungsradius präoperativ Mittelwert (SD)
Ullah et al., 2009		
partielle Fasziektomie	40 Patienten,	
Total	43 Hände, 46 Finger	
MP-Gelenk	n.b.	60,0° (4,0)
PIP-Gelenk	n.b.	37,0° (2,0)
"Firebreak"	39 Patienten,	
Total	41 Hände, 44 Finger	
MP-Gelenk	n.b.	65,0° (4,0)
PIP-Gelenk	n.b.	32,0° (2,0)

MP: Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk; n.b., nicht berichtet

Ullah et al., 2009 berichten getrennt nach Intervention nur den präoperativen Bewegungsumfang. Der prä- und postoperative Bewegungsumfang ist für alle Patienten gemittelt mit 34,6° (1-80°) bzw. 65° (2-98°) für das PIP-Gelenk angegeben. Die Ergebnisse werden als „gleich“ zwischen den Behandlungsarmen bezeichnet. Ergebnisse zum MP-Gelenk bzw. die Gesamtveränderung der Kontraktur nach Behandlung werden nicht berichtet.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gewichtete Mittelwerte*)

Zeitpunkt	Gelenk	n	Veränderung des Bewegungsradius gewichteter Mittelwert [Vor/Nach der Xiapex-Behandlung]
nach bis zu 3 Xiapex- Injektion	Total	238	36,5° [43,2° / 79,8°]
	PIP	90	29,8° [44,9° / 74,3°]
	MP	148	40,5° [42,2° / 83,1°]
nach bis zu 3 Placebo- Injektion	Total	123	4,6° [45,3° / 49,9°]
	PIP	44	5,1° [45,0° / 50,1°]
	MP	79	4,4° [45,1° / 49,7°]

MP: Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

* Für die Berechnung der gewichtete Mittelwerte bei der „Veränderung des Bewegungsradius“ und Vorher/Nachher-Messungen wurden nur die Studien herangezogen, die bis zu 3 Injektionen bekommen konnten und die entsprechend operationalisiert waren (AUX-CC-857 und AUX-CC-859).

Der Bewegungsradius vor der partiellen Fasziektomie betrug 34,6°. Bei den Xiapex-Studien war der Ausgangswert des Bewegungsradius des PIP-Gelenks 44,9°. Nach einer Xiapex-Behandlung verbesserte sich der Bewegungsradius auf 74,3° im Vergleich zu 65° in der Ullah et al., 2009 Studie.

Die mittlere Veränderung nach Xiapex-Behandlung betrug 29,8°. Nimmt man an, dass bei Ullah et al., 2009 prä- und postoperativ die gleiche Anzahl von Patienten betrachtet wurde, so

erhält man eine Veränderung des Bewegungsradius um 30,4°, was vergleichbar mit der Veränderung des Bewegungsradius im PIP-Gelenk der Xiapex-Studien ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3.3 Veränderung der Kontraktur – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	partielle Fasziektomie
3	AUX-CC-857 AUX-CC-859 DUPY-303	•	
1	van Rijssen et al. 2006		•
1	Ullah et al., 2009		•
1	Citron et al., 2005		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich gerechnet. Die Ergebnisse zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden deskriptiv gegenübergestellt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Operationalisierung von Endpunkt „Mittlere Verbesserung der Kontraktur in Prozent“ und sein Verzerrungspotential sind in Tabelle 4-95 und Tabelle 4-96 dargestellt.

Tabelle 4-95: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Operationalisierung
AUX-CC-857	Veränderung (in Prozent) der Kontraktur des primären Gelenks im Vergleich zur Baseline Kontraktur nach bis zu 3 Injektion Jeweils gemessen: $100 \cdot (\text{Ausgangskontraktur} - \text{letzte verfügbare Kontraktur}) / \text{Ausgangskontraktur}$
AUX-CC-859	Veränderung (in Prozent) der Kontraktur des primären Gelenks im Vergleich zur Baseline Kontraktur nach bis zu 3 Injektion Jeweils gemessen: $100 \cdot (\text{Ausgangskontraktur} - \text{letzte verfügbare Kontraktur}) / \text{Ausgangskontraktur}$
DUPY-303	Veränderung (in Prozent) der Kontraktur des primären Gelenks im Vergleich zur Baseline Kontraktur nach bis zu 3 Injektion Jeweils gemessen: $100 \cdot (\text{Ausgangskontraktur} - \text{letzte verfügbare Kontraktur}) / \text{Ausgangskontraktur}$
van Rijssen et al., 2006	Veränderung der Kontraktur gemessen als Verbesserung des totalen passiven Streckungsdefizits nach 6 Wochen in Prozent (<i>Total Passive Extension Deficit</i> , TPED)
Ullah et al., 2009	Prä- und post-operative Kontraktur jeweils in Grad gemessen mit einem Finger Goniometer
Citron et al., 2005	Prä- und postoperative Kontraktur

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
van Rijssen et al., 2006	hoch	nein	unklar*	nein	nein	hoch
Ullah et al., 2009	hoch	nein	unklar*	nein	nein	hoch
Citron et al., 2005	hoch	nein	unklar*	nein	nein	hoch

* aufgrund mangelnder Darstellung im Umgang mit Protokollverletzern oder *Lost-to-Follow-up*-Patienten

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Für diesen Endpunkt kann eine Verzerrung aufgrund des Verzerrungspotentials der Studie nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Tabelle 4-26 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Aufgrund der Unterschiede in der Operationalisierung des Endpunktes, insbesondere der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte, ist es nicht sinnvoll, die Ergebnisse, z. B. in Form von gewichteten Mittelwerten, zusammenzufassen (4.2.5.6). Stattdessen werden im Folgenden die in den Studien erzielten Ergebnisse pro Behandlungsarm gegenüberstellend einzeln berichtet.

Tabelle 4-97 fasst die Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung der Kontraktur“ zusammen.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie [%]

Studie	N	Veränderung der Kontraktur „Reduction of Passive Extension Deficit“	
		Nach 1 Woche	Nach 6 Wochen
van Rijssen et al., 2006°			
partielle Fasziektomie	56 Patienten (78 Stränge)	78 Stränge	76 Stränge
Total	n.b.	73%	79%
MP	n.b.	83%	87%
PIP	n.b.	53%	49%
DIP	n.b.	100%	83%
perkutane Nadelfasziotomie	57 Patienten (88 Stränge)	88 Stränge	88 Stränge
Total	n.b.	58%	62%
MP	n.b.	67%	75%
PIP	n.b.	34%	33%
DIP	n.b.	55%	61%

DIP: distales Phalangeal (End-)gelenk; MP: Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie [Grad]

Studie	N	Vor der Behandlung Mittelwert (SD)	Nach der Behandlung Mittelwert (SD)
Ullah et al., 2009	40 Patienten / 43 Hände / 46 Finger		
Fasziektomie			
MP	n.b.	n.b.	0°
PIP	n.b.	n.b.	6,3° (1,2)
"Firebreak"	39 Patienten,		
Dermofasziektomie	41 Hände, 44 Finger		
MP	n.b.	n.b.	0°
PIP	n.b.	n.b.	6,1° (1,1)
Citron et al., 2005			
Y-V-Plastik	47 Patienten	56°	25° (n.b.)
Z-Plastik	33 Patienten	57°	24° (n.b.)

MP: Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk; n.b. nicht berichtet

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gewichtete Mittelwerte*)

Zeitpunkt	Gelenk	n	Veränderung der Kontraktur (gewichtete Mittelwerte)
nach der letzten Xiapex- Injektion	Total	271	79,2%
	MP	167	87,3%
	PIP	104	66,3%

MP: Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk * es stehen Daten von 3 Studien zur Verfügung (AUX-CC-857, AUX-CC-859 und die DUPY-303)

Für Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen statt der Veränderung der Kontraktur nur Daten zum Grad der Kontraktur vor und nach der Behandlung vor. Um eine Vergleichbarkeit zwischen Xiapex und der partiellen Fasziektomie hinsichtlich dieses Endpunktes herzustellen, wurde für Xiapex neben der Veränderung der Kontraktur zusätzlich die Kontraktur vor und nach der Behandlung dargestellt (Tabelle 4-100).

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt „Vorher-Nachher-Werte der Kontraktur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gewichtete Mittelwerte*)

Zeitpunkt	Gelenk	n	Gewichtete Mittelwert
			Vor/ Nach der Behandlung
nach bis zu 3 Xiapex-Injektion	Total	248	50,7° / 13,0°
	PIP	95	54,9° / 22,3°
	MP	153	48,2° / 7,2°
nach bis zu 3 Placebo-Injektion	Total	124	49,3° / 45,5°
	PIP	44	55,8° / 50,1°
	MP	80	45,6° / 42,9°

MP: Metacarpophalangeal-(Grund)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

* Für die Berechnung der gewichtete Mittelwerte bei der „Veränderung des Bewegungsradius“ und Vorher/Nachher-Messungen wurden nur die Studienherangezogen, die bis zu 3 Injektionen bekommen (AUX-CC-857 und AUX-CC-859); die DUPY-303 hatte nur die Veränderung der Kontraktur und nicht die absoluten Werte nach der Behandlung mit Xiapex.

Van Rijssen et al., 2006 (Tabelle 4-97) berichteten Resultate für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ nach der Operation nach 1 Woche und nach 6 Wochen. Die Kontraktur verbesserte sich nach 1 Woche bei allen operierten Strängen um 73% und nach 6 Wochen um 79%. Ergebnisse der Xiapex-Behandlung nach der letzten Injektion zeigen eine Veränderung der Kontraktur um 79,2%. MP- und PIP-Gelenke nach einer Xiapex-Behandlung haben ebenfalls vergleichbare bzw. bessere Resultate als nach partieller Fasziektomie.

Ullah et al., 2009 beschreiben die mittlere Kontraktur vor Behandlung über alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mit 21° im MP-Gelenk und 59° im PIP-Gelenk. Ergebnisse zur Gesamtkontraktur der operierten Finger fehlen. Citron et al., 2005 beschreiben dahingehend ausschließlich die Gesamtkontrakturen, die mit 56° bzw. 57° vor und 24° bzw. 25° nach der Behandlung in beiden Patientengruppen annähernd gleich sind. Tabelle 4-100 zeigt die gewichteten Mittel der Ausgangskontraktur und die Kontraktur nach der Xiapex-Behandlung. Die Gesamtkontraktur vor Behandlung ist mit der von Citron et al., 2005 beschriebenen Kontraktur vergleichbar; allerdings ist die Kontraktur nach Behandlung mit im Mittel 13° wesentlich besser. Hinsichtlich einzelner Gelenke sind die von Ullah et al., 2009 beschriebenen Ergebnisse nach Behandlung besser, wobei insbesondere die Kontraktur vor Behandlung im MP-Gelenk wesentlich geringer war.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3.4 Zufriedenheit der Patienten – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Van Rijssen et al., 2006 beschreiben die Erfassung der Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung über eine Fragebogen von 0 (nein/sehr negativ) bis 10 (ja/sehr positiv). Allerdings beschränkt sich die Darstellung der Ergebnisse zur Zufriedenheit auf Aussagen, die keine Quantifizierung der Zufriedenheit der Patienten zulässt. Es liegen für den Endpunkt Zufriedenheit der Patienten keine Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor.

Die Zufriedenheit der Patienten mit der Xiapex-Behandlung ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	partielle Fasziektomie
2	AUX-CC-857 AUX-CC-859	•	
1	van Rijssen et al. 2001		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich gerechnet. Die Ergebnisse zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden deskriptiv gegenübergestellt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

In der Dokumentation eines chirurgischen Eingriffs werden keine unerwünschten Ereignisse, sondern eventuelle (vermeidbare) Komplikationen erfasst. Mit der Behandlung auftretende Ereignisse, die aus ärztlicher Sicht als selbstverständlicher Bestandteil der klinischen Methode zu erwarten sind, unterliegen keiner Dokumentationspflicht und werden in der regulären Patientendokumentation nicht erfasst. Über die Risiken einer Operation ist der Patient vor Operation stets umfassend aufzuklären.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	partielle Fasziektomie
5	AUX-CC-857 AUX-CC-859 DUPY-202 DUPY-303	•	
1	Citron et al., 2005		•
1	(Ullah et al., 2009)		•
1	(van Rijssen et al., 2006)		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich gerechnet. Die Ergebnisse zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden deskriptiv gegenübergestellt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse / Komplikationen in Studien zur partiellen Fasziektomie“ und sein Verzerrungspotential in den RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Tabelle 4-106 und Tabelle 4-107 dargestellt.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Komplikationen“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Operationalisierung
AUX-CC-857	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^a Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse ^a Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a
AUX-CC-859	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^a Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse ^a Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a
DUPY-202	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^a Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse ^a Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a
DUPY-303	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^a Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse ^a Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a
(Citron und Nunez, 2005)	Komplikationsrate nach 2 Jahren
(Ullah et al., 2009)	Dokumentation von allen postoperativen Komplikationen
(van Rijssen et al., 2006)	Dokumentation relevanter kleiner und großer postoperativer Komplikationen nach 1 Woche

^a Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in den Studien vorhandenen Definitionen verwendet.

Im Gegensatz zu pharmazeutischen Interventionen unterliegt die Konzeption und Dokumentation eines chirurgischen Eingriffs keinen regulatorischen Standards. Das birgt die Schwierigkeit, dass sich die dokumentierte Sicherheit chirurgischer Verfahren nicht auf definierte und spezifizierte unerwünschte Nebenwirkungen und deren Schwere sowie Dauer stützt, sondern im Ermessen des Operateurs Komplikationen erfasst werden, die vom zu erwartenden Spektrum der Ereignisse einer Operation abweichen. Zudem begrenzt sich der Erfassungszeitraum zumeist auf die Operationszeit sowie den postoperativen stationären Aufenthalt, in wenigen Fällen wird die Nachbeobachtung während der gesamten Rekonvaleszenz dokumentiert.

Die generell mit einer Operation und der erforderlichen Anästhesie einhergehenden unerwünschten Ereignisse, wie Übelkeit, Erbrechen, Kreislauf- und Durchblutungsstörungen, Schmerzen, Hämatome, Rötungen, Blutungen und Schwellung über einen teilweise nicht zu vernachlässigenden Zeitraum der Wundheilung, werden in der Regel nicht erfasst (Dias und Braybrooke, 2006). Auch die zu erwartenden Narbenbildungen mit einem dauerhaft veränderten Tast- und Temperaturempfinden der vernarbten Bereiche werden nicht dokumentiert, da sie einen nicht zu vermeidenden Bestandteil einer chirurgischen Intervention darstellen. Eine Dokumentation von Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen gemäß MedDRA ist im Gegensatz zu pharmakologischen Interventionen im chirurgischen Bereich nicht verpflichtend.

Eine Dokumentationspflicht besteht nach Meinung des Schrifttums bei Fasziektomie lediglich für das Auftreten einer Restkontraktur, Gefäßnervenverletzung, Weichteil- oder Lappennekrose, Transplantatverlust, Infektion, Operationserweiterung nach intraoperativen Gegebenheiten, Fingerverlust und unbefriedigendes funktionelles oder ästhetisches Ergebnis (Brenner und Rayan, 2003). Mangelnde Definitionen, Regulationen und Standards verzerren die Berichterstattung retrospektiv angelegter Studien und lassen kaum Auskünfte über Dauer und Schweregrad der Komplikationen zu. Die meisten aller chirurgischen Studien basieren auf archivierten Patientenakten, sodass Inkonsistenzen und spezifische Fragestellungen schwer zu spezifizieren sind.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Komplikationen“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
(Citron und Nunez, 2005)	hoch	nein	unklar*	nein	nein	hoch
(Ullah et al., 2009)	hoch	nein	unklar*	nein	nein	hoch
(van Rijssen et al., 2006)	hoch	nein	unklar*	nein	nein	hoch

* aufgrund mangelnder Darstellung im Umgang mit Protokollverletzern oder *Lost-to-Follow-up*-Patienten

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für diesen Endpunkt kann eine Verzerrung aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der Studien nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Tabelle 4-34 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Es ist zu beachten, dass aufgrund der Unterschiede in der Operationalisierung des Endpunktes eine Zusammenfassung der Ergebnisse, z. B. in Form von gewichteten Mittelwerten, nicht sinnvoll ist (4.2.5.6). Stattdessen werden im Folgenden die in den Studien erzielten Ergebnisse pro Behandlungsarm gegenüberstellend einzeln berichtet und als *Range* angegeben.

Die in den RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie dokumentierten unerwünschten Ereignisse / Komplikationen bei Patienten mit einer Dupuytren'schen Erkrankung sind in Tabelle 4-108 dargestellt.

Tabelle 4-108: Unerwünschte Ereignisse / Komplikationen der partiellen Fasziektomie – RCT mit der Vergleichstherapie

Studie	Unerwünschte Ereignisse / Komplikationen	
(Citron und Nunez, 2005)	Z-Plastik (n=33) 12/33 (36,4%) Komplikation 4/33 (12,1%) Algodystrophie 1/33 (3,0%) Nervenverletzung	Y-V-Plastik (n=46) 10/46 (21,7%) Komplikation 6/46 (13,0%) Algodystrophie 3/46 (6,5%) Nervenverletzung
(Ullah et al., 2009)	partielle Fasziektomie 20/40 (50,0%) Hypoästhesie 2/40 (5,0%) Rötung der Wunde 1/40 (2,5%) Hautnekrose 1/40 (2,5%) Wunddehiszenz 1/40 (2,5%) Algodystrophie	"Firebreak" Dermofasziektomie 35/39 (89,7%) Hypoästhesie 7/39 (17,9%) Rötung der Wunde 4/39 (10,2%) Wunddehiszenz 1/39 (2,6%) Algodystrophie
(van Rijssen et al., 2006)	partielle Fasziektomie 13/57 (22,8%) Parästhesie 1/57 (1,8%) Infektion 1/57 (1,8%) Nervenverletzung 1/57 (1,8%) Hämatom 1/57 (1,8%) verändertes Semmes-Weinstein Monofilament	perkutane Nadelfasziotomie 29/60 (48,3%) Hautfissuren 4/60 (6,7%) Parästhesie

Einzig Citron et al., 2005 berichten die Rate aller dokumentierten Komplikationen. Allerdings unterliegt auch diese Erhebung dem Problem, dass es für das Auftreten operationsbedingter unerwünschter Ereignisse und Komplikationen keine einheitlichen Richtlinien gibt. Die

Differenz zwischen der Gesamtkomplikationsrate und der einzeln dargestellten Komplikationen hebt hervor, dass bestimmte Komplikationen von übergeordneter Relevanz und dokumentationspflichtig sind.

Die Gesamtrate der dokumentierten Komplikationen liegt bei 36,4% bei der Z-Plastik bzw. 21,7% bei der Y-V-Plastik.

Neben Algodystrophie (komplexes regionales Schmerzsyndrom) (2,5%-13,0%) und Nervenverletzungen (1,8%-6,5%) sind Sensitivitätsstörungen (22,8%-50,0%) und Wundrötung bzw. Infektionen (1,8%-5,0%) die häufigsten und für den Patienten besonders unangenehme Komplikationen, die typischerweise mit einem operativen Eingriff assoziiert sind. In Einzelfällen werden Hämatome, Nekrosen oder Dehiszenz beobachtet.

Im Vergleich zu den bei partieller Fasziektomie dokumentierten Komplikationen wurden in Studien mit Xiapex nur wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

In den RCT mit Xiapex erlitten insgesamt 11 von 295 Patienten (3,7%) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 4 davon waren mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex assoziiert (Zusammenhang mit Studienmedikation: wahrscheinlich; Tabelle 4-109): 2 von 295 Patienten (0,7%) erlitten eine Sehnenruptur im kleinen Finger, 1 Patient (0,3%) erlitt eine Ligamentverletzung im kleinen Finger und 1 Patient (0,3%) erlitt ein CRPS (dieses Ereignis führte zum Studienabbruch).

Tabelle 4-109: Übersicht der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alter / Geschlecht	Ernsthafte Nebenwirkung	Schweregrad	Zusammenhang mit Studienmedikation
AUX-CC-857	61 / männlich	Sehnenruptur des kleinen Fingers links	moderat	wahrscheinlich
AUX-CC-857	66 / weiblich	Komplexes regionales Schmerzsyndrom	moderat	wahrscheinlich führte zum Studienabbruch
AUX-CC-857	76 / weiblich	Sehnenruptur des kleinen Fingers links	schwerwiegend	wahrscheinlich
AUX-CC-859	61 / männlich	Ligamentverletzung des kleinen Fingers links	schwerwiegend	wahrscheinlich

Bei 2 weiteren Patienten führte das Auftreten von mit Xiapex assoziierten unerwünschten Ereignissen zum Studienabbruch: 1 Patient (0,3%) erlitt schwerwiegende Schmerzen an der Einstichstelle, ein anderer Patient (0,3%) hatte leichten Schwindel (Tabelle 4-110).

Tabelle 4-110: Übersicht der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alter / Geschlecht	Ernsthafte Nebenwirkung	Schweregrad	Zusammenhang mit Studienmedikation
AUX-CC-857	64 / männlich	Schmerzen an der Einstichstelle	schwerwiegend	wahrscheinlich
AUX-CC-857	68 / männlich	Schwindel	leicht	wahrscheinlich

Die insgesamt am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (>25% aller Patienten) nach Xiapex-Behandlung, die kausal mit Xiapex assoziiert waren, umfassten periphere Ödeme, Kontusionen, Schmerzen oder Hautblutungen im Bereich der Injektionsstelle, Schmerzen in den Extremitäten sowie Schmerz- oder Druckempfindlichkeit (*Tenderness*) und Hautblutungen (Ekchymose). Diese Nebenwirkungen sind typische Begleiterscheinungen 1 Injektion (Tabelle 4-111).

Tabelle 4-111: Die häufigsten, therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Häufigste*, therapiebezogene unerwünschten Ereignisse	AUX-CC-857 N=204 n (%)	AUX-CC-859 N=45 n (%)	DUPY-101 ^{&} N=18 n (%)	DUPY-202 N=23 n (%)	DUPY-303 N=23 n (%)	Gesamt N=313 n (%)
periphere Ödeme	148 (72,5)	35 (77,8)	10 (55,56)	15 (65,2)	23 (100)	231 (73,8)
Kontusion	104 (51,0)	33 (43,3)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	139 (51,1)
Schmerzen der Injektionsstelle	66 (32,4)	17 (37,8)	2 (11,11)	1 (4,3)	23 (100,0)	109 (34,8)
Blutungen an der Injektionsstelle/ Hämorrhagie	76 (37,3)	19 (42,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	95 (32,2)
Ekchymose/ Hautblutung	51 (25,0)	19 (42,2)	0 (0,0)	9 (39,1)	12 (52,2)	91 (30,8)
Schmerzen in Extremitäten	63 (30,9)	22 (48,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	85 (28,8)
Schmerz-/ Druckempfindlichkeit (Tenderness)	54 (26,5)	6 (13,3)	0 (0,0)	15 (65,2)	2 (8,7)	77 (26,1)

*bei Gesamt >25% der Patienten nach Xiapex-Behandlung berichtet

[&] Nur für Patienten mit MP-Gelenk

Die unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach Xiapex-Injektion bilden das typische Sicherheitsprofil 1 Injektion ab.

Die unerwünschten Ereignisse und Komplikationen nach partieller Fasziektomie bilden das typische Bild eines operativen Eingriffes ab, wobei deutlich wird, dass die Dokumentation

insbesondere der unerwünschten Ereignisse, die zwingend mit einem operativen Eingriff verbunden sind, wie zum Beispiel Schwellung, Rötung und Schmerzen, sehr lückenhaft ist.

Die Gegenüberstellung der Sicherheitsprofile beider Interventionen verdeutlicht die strukturelle Unterschiedlichkeit der Behandlungen. Eine Injektion wird aufgrund der Behandlungsmethodik nicht die Komplikationen eines invasiven Eingriffs zur Folge haben. Insbesondere operationsspezifische Komplikationen, wie Infektionen, Algodystrophy und Nervenverletzungen sowie durch die Narbenbildung teils dauerhafte Empfindungsstörungen werden von vornherein vermieden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3.6 Rezidivrate – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	partielle Fasziektomie
1	Citron et al., 2005		•
1	Ullah et al., 2009		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich gerechnet. Die Ergebnisse zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden deskriptiv gegenübergestellt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Operationalisierung von Endpunkt „Rezidivrate“ und sein Verzerrungspotential sind in Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86 dargestellt.

Tabelle 4-113: Operationalisierung von Endpunkt „Rezidivrate“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Operationalisierung
Citron et al., 2005	Neu unter der Haut im Operationsbereich auftretende Knoten
Ullah et al., 2009	Berichtet, aber ohne nähere Definition

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Rezidivrate“ – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Citron et al., 2005	hoch	nein	Unklar*	nein	nein	hoch
Ullah et al., 2009	hoch	nein	Ja	nein	ja	hoch

* aufgrund mangelnder Darstellung im Umgang mit Protokollverletzern oder *Lost-to-Follow-up*-Patienten

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Rezidivrate“ ist aufgrund des generellen Verzerrungspotentials der Studie als hoch einzuschätzen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist aufgrund nicht einheitlicher oder fehlender Endpunktdefinitionen als hoch einzuschätzen.

Da Ullah et al., 2009 die Operationalisierung des Endpunktes nicht definieren, kann eine Verzerrung des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse zum Endpunkt „Rezidivrate“ sind ausführlich und umfassend als weitere Untersuchungen dargestellt, da dieser Endpunkt aufgrund seiner Operationalisierung vor allem in Langzeitstudien, mindestens aber über einen Betrachtungszeitraum von 1 Jahr erhoben wird. Langfristig betrachtete Endpunkte werden in der Regel nicht in Form randomisierter Studien erhoben, sondern in Form von Extensionsstudien infolge eines RCT oder offen *Follow-up*. Aus diesem Grund wurde zum Endpunkt „Rezidivrate“ eine separate Literaturrecherche nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel sowie Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.3.1.2), die unabhängig vom Studiendesign umfassende Daten zur Rezidivrate infolge einer Behandlung liefern.

Da insbesondere zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex keine Langzeitdaten zur Rezidivrate aus RCT vorliegen, wird dieser Endpunkt auf Grundlage nicht randomisierter Studien betrachtet (Abschnitt 4.5.2) und als weitere Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3.7 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

In der gesamten Literatur (Abschnitt 4.3.2.1.1.2) konnte nur eine einzige Publikation identifiziert werden, deren Ergebnisse für zumindest einen Endpunkt nach Tubiana dargestellt waren. Van Rijssen et al., 2006 haben in einem Patientenkollektiv von 113 Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur das postoperative TPED, also die passive Restkontraktur in Abhängigkeit von der präoperativen Schwere der Erkrankung nach Tubiana analysiert und gegen den Erfolg der im Indikationsgebiet alternativ verwendeten perkutanen Nadelfasziotomie verglichen (Tabelle 4-115). Die Evidenzlage zur Beurteilung eines Behandlungserfolges in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung nach Tubiana

beschränkt sich auf 1 monozentrische RCT und ist daher für die Nutzenbewertung als gering einzustufen. Ergebnisse dieser Studie wurden bisher nicht reproduziert.

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Tabelle 4-115: *Total Passive Extension Deficit* (TPED), stratifiziert nach Tubiana-Stadium – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Veränderung des <i>total passive extension deficit</i> [%]	n	Partielle Fasziektomie N=57 Mittelwert±SD	n	Perkutane Nadelfasziotomie N=56 Mittelwert±SD
Tubiana Stadium I	29	82±33	28	71±45
Tubiana Stadium II	32	78±22	38	67±26
Tubiana Stadium III	11	75±17	16	46±15
Tubiana Stadium IV	4	79±27	6	47±8

Über alle Tubiana-Stadien hinweg schneidet die partielle Fasziektomie besser ab, wobei für das Stadium IV aufgrund der geringen Patientenzahlen kaum Aussagen getroffen werden können. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde die Vergleichbarkeit zweier bisher existierender Behandlungsoptionen untersucht. Die Ergebnisse unterstützen die etablierten Empfehlungen zur operativen Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur durch eine partielle Fasziektomie; in geringen Krankheitsstadien kann die Anwendung der Fasziotomie für bestimmte Patienten, beispielsweise mit Kontraindikation gegen eine Operation, sinnvoll sein, eine generelle Behandlungsempfehlung lässt sich jedoch aufgrund der schlechteren Behandlungsergebnisse nicht ableiten.

Um Unterschiede der prozentualen Veränderung der Kontraktur nach Xiapex-Behandlung hinsichtlich der Schwere der Erkrankung zu identifizieren, wurden Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Klinischer Erfolg“ (vollständige Streckung) und die relative Veränderung der Kontraktur durchgeführt (Abschnitt 4.3.1.3.2.17). Die gepoolten Ergebnisse zur Veränderung der Kontraktur nach Xiapex-Behandlung in Abhängigkeit vom Tubiana-Stadium sind in Tabelle 4-116 dargestellt.

Tabelle 4-116: Veränderung der Kontraktur, stratifiziert nach Tubiana-Stadium – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung der Kontraktur [%]	n	Xiapex N=248 Mittelwert±SD	n	Placebo N=124 Mittelwert±SD
Tubiana Stadium I	73	86.3±33.73	45	15.1±39.31
Tubiana Stadium II	126	73.2±31.31	56	7.0±23.30
Tubiana Stadium III	33	80.5±27.79	21	4.8±22.85
Tubiana Stadium IV	16	68.0±32.64	2	0.0±0.0

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

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

Der G-BA empfiehlt in seiner Beratung vom 11. April 2011 die Stratifizierung der Patientenpopulation in Abhängigkeit vom Stadium der Dupuytren'schen Kontraktur nach Tubiana (Johnsson und Welke, 2011). Demzufolge seien Patienten im Tubiana-Stadium I/II als Patienten mit geringer Krankheitsschwere und Patienten im Stadium III/IV als Patienten mit höherer Krankheitsschwere zu kategorisieren. Der G-BA schlägt in seiner Beratung als zweckmäßige Vergleichstherapie in den Stadien I/II die Anwendung der perkutanen Nadelfasziotomie, in den Stadien III/IV die partielle Fasziektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie vor. Wie bereits in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 dargelegt, stimmt der pharmazeutische Unternehmer mit dieser Unterteilung aus medizinischen und rechtlichen Gründen nicht überein. Zudem wird aus der durchgeführten Subgruppenanalyse anhand der Tubiana-Stadien ersichtlich, dass eine derartige Unterteilung keinen Rückschluss auf die perkutane Nadelfasziotomie in den Stadien I/II zulässt. Eine derartige Stratifizierung scheint sowohl aus medizinischer als auch aus evidenzbasierter wissenschaftlicher Sicht nicht sinnvoll. Dennoch wurden die verfügbaren Daten zu Xiapex (Abschnitt 4.3.1.3.2.17) entsprechend dieser Vorgaben durchgeführt und mit den Daten zur perkutanen

Nadelfasziotomie bzw. der partiellen Fasziektomie gegenübergestellt, um eventuelle Behandlungseffekte zu berücksichtigen.

Tabelle 4-117: Veränderung der Kontraktur / *Total passive extension deficit*, stratifiziert nach Tubiana-Stadium (I+II versus III+IV) – RCT

	N	Xiapex Mittelwert±SD	N	Zweckmäßige Vergleichstherapie (gemäß G-BA) Mittelwert±SD
Tubiana Stadium I+II	199	78,0±32,75	28	68,7±35,07 (Perkutane Nadelfasziotomie)
Tubiana Stadium III+IV	49	76,42±29,71	22	46,3±13,4 (Partielle Fasziektomie)

Vergleicht man die Veränderung der Kontraktur nach der Xiapex-Behandlung mit dem TPED nach der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie anhand der Daten von van Rijssen et al. 2006, wird durch Xiapex in beiden Subgruppen ein besseres Ergebnis erzielt. Sowohl bei Patienten mit „geringer“ Krankheitsschwere im Stadium I/II erzielt die Xiapex-Injektion ein besseres Ergebnis als die vorgeschlagene Vergleichstherapie perkutane Nadelfasziotomie als auch bei Patienten mit „höherer“ Krankheitsschwere im Stadium III/IV im Vergleich zur partiellen Fasziektomie.

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

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Über die Informationen aus RCT (Abschnitt 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3) hinausgehend sollen in den folgenden Abschnitten unterstützende Informationen aus weiteren nicht randomisierten Studien herangezogen werden. Dieses Vorgehen resultiert aus der begrenzten Verfügbarkeit von RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie (Abschnitt 4.3.2.1.1.4). Eine detaillierte Begründung für den Einschluss nicht randomisierter Studien ist in Abschnitt 4.5.2 gegeben.

Insbesondere zur langfristigen Wirksamkeit der betrachteten Intervention und dem Auftreten von Rezidiven können anhand der Datenlage aus RCT keine adäquaten Aussagen gemacht werden, da Langzeitparameter in der Regel nicht während der randomisiert kontrollierten Studienphase sondern in Form von offenen *Follow-up* oder offenen Extensionsstudien erhoben werden. Da die Dupuytren'sche Kontraktur auch nach operativer Korrektur wiederkehren kann und der langfristige Behandlungserfolg einer Therapie einen im höchsten Maße patientenrelevanten Parameter darstellt, soll im vorliegenden Kapitel anhand nicht randomisierter Studien das Auftreten von Rezidiven infolge der betrachteten Intervention dargestellt werden.

Zudem wird über die in Abschnitt 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3 dargestellte Datenlage hinausgehend die Sicherheit der Behandlung, d. h. dokumentierte unerwünschte Ereignisse anhand von Nicht-RCT dargestellt. Eine detaillierte Begründung für den Einschluss nicht randomisierter Studien zur Betrachtung der Sicherheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in Abschnitt 4.5.2 gegeben.

Die Informationsbeschaffung und die Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen entspricht der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Methodik. Allerdings werden für die Darstellung weiterer Unterlagen, d. h. der Rezidivrate und der Sicherheit der zu

vergleichenden Interventionen, auch offene oder retrospektive Studien mit geringerer Ergebnissicherheit eingeschlossen und ausschließlich hinsichtlich dieser Parameter ausgewertet. Dementsprechend wird im Vorfeld keine Vergleichstherapie spezifiziert (Tabelle 4-121).

Tabelle 4-121: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für weitere Untersuchungen

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur
Intervention (I)	zu bewertendes Arzneimittel: Collagenase <i>Clostridium histolyticum</i> in der Dosis 0,58 mg (10,000 U), oder zweckmäßige Vergleichstherapie: partielle Fasziektomie
Kontrollgruppe (C)	nicht spezifiziert
Endpunkte (O)	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit der Behandlung (unerwünschte Ereignisse) • Rezidivrate nach Behandlung
Studientyp	nicht randomisierte Studien, nicht vergleichende Studien, prospektive / retrospektive Studien
Studiendauer	keine Einschränkung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des STROBE Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen. Um die Ergebnisliste auf Publikationen mit aktueller Relevanz zu beschränken, wurden ausschließlich Daten der letzten 20 Jahre (Publikation nach 1990) berücksichtigt.

Eingeschlossen werden ausschließlich Studien, die nicht bereits für Abschnitt 4.3.1, 4.3.2.1 oder 4.3.2.2 identifiziert und berücksichtigt wurden.

Das Ergebnis der Informationsbeschaffung, die Charakteristika sowie die Ergebnisse der Informationsbeschaffung zur Rezidivrate infolge der Xiapex-Behandlung sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie partiellen Fasziektomie und die unerwünschten Ereignisse nach Behandlung sind in den folgenden Kapiteln 4.3.2.3.1 und 4.3.2.3.2 spezifiziert. Es werden die zu vergleichenden Interventionen analog zu Abschnitt 4.3.2.1.3 in Form eines nicht adjustierten indirekten Vergleiches nebeneinander deskriptiv dargestellt.

Eine Begründung für den Einschluss nicht randomisierter Studien für die Bewertung der Rezidivrate und unerwünschten Ereignisse ist in Abschnitt 4.5.2 dargelegt.

Rezidivrate nach Behandlung

Eine zentrale Problematik in der langfristigen Krankheits- und Symptomkontrolle stellt das Auftreten von Rezidiven dar. Rezidive können sich innerhalb weniger Jahre oder erst nach

Jahrzehnten bilden. Die Häufigkeit von Rezidiven kann als Langzeitparameter (>1 Jahr) nicht im Rahmen kontrollierter Studien erhoben werden. Stattdessen werden Patienten in der Regel im Rahmen von offenen Extensionsstudien oder *Follow-up*-Studien in regelmäßigen Abständen kontaktiert und die entsprechenden Daten erhoben.

Um das Auftreten von Rezidiven als patientenrelevanten Endpunkt in der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur zu untersuchen, wurde eine offene Extensionsstudie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex initiiert, in der observierend Daten zur Rezidivrate infolge der Xiapex-Injektionen über einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren erhoben werden (Tabelle 4-122). Patienten, die im Rahmen der klinischen Phasen II/III RCT (Tabelle 4-4) eine Xiapex-Behandlung erhalten haben, wurden anschließend in die offene Studie AUX-CC-860 eingeschlossen. Ursprünglich zur Placebo-Gruppe randomisierten Patienten steht es nach Abschluss der Hauptstudie frei, die Medikation zu wechseln bzw. die Studie zu verlassen.

Den Xiapex-Daten werden Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenübergestellt. Wie auch für Xiapex werden zur Bewertung der Rezidivraten offene Studien zur partiellen Fasziektomie hinzugezogen.

Unerwünschte Ereignisse nach Behandlung

Wie oben bereits beschrieben (Abschnitt 4.3.2.1.3.5), unterliegt die Konzeption und Dokumentation einer chirurgischen Eingriffs keinen regulatorischen Standards. Das birgt die Schwierigkeit, dass sich die dokumentierte Sicherheit chirurgischer Verfahren nicht auf definierte und spezifizierte unerwünschte Ereignisse und deren Schwere sowie Dauer stützt, sondern im Ermessen des Operateurs Komplikationen erfasst werden, die vom zu erwartenden Spektrum der Ereignisse einer Operation abweichen. Zudem begrenzt sich der Erfassungszeitraum zumeist auf die Operationszeit sowie den postoperativen stationären Aufenthalt, in seltenen Fällen wird die Nachbeobachtung während der gesamten Rekonvaleszenz dokumentiert.

Die generell und zwingend mit einer Operation und der erforderlichen Anästhesie einhergehenden unerwünschten Ereignisse, wie Übelkeit, Erbrechen, Kreislauf- und Durchblutungsstörungen, Schmerzen, Hämatome, Rötungen, Blutungen und Schwellung über einen teilweise nicht zu vernachlässigenden Zeitraum der Wundheilung, werden in der Regel nicht erfasst (Dias und Braybrooke, 2006). Auch die zu erwartenden Narbenbildungen mit einem dauerhaft veränderten Tast- und Temperaturempfinden der vernarbten Bereiche werden nicht dokumentiert, da sie einen nicht zu vermeidenden Bestandteil einer chirurgischen Intervention darstellen. Eine regulierte Dokumentation von unerwünschten Ereignissen gemäß MedDRA ist im Gegensatz zu pharmakologischen Interventionen im chirurgischen Bereich nicht verpflichtend.

Um ein umfassendes und aussagekräftiges Bild zur Sicherheit der partiellen Fasziektomie zu erhalten, wurde mittels einer Literaturrecherche nach typischerweise bei partieller Fasziektomie berichtete unerwünschte Ereignisse und Komplikationen gesucht. Dabei wurden Studien zur partiellen Fasziektomie unabhängig ihres Studiendesigns, also auch Nicht-RCT

eingeschlossen, weil diese ebenfalls aussagekräftige Ergebnisse zur generellen Sicherheit der Behandlung liefern.

Diesen Ergebnissen werden die Daten aus Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex gegenübergestellt.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-122: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
AUX-CC-854	nein	abgeschlossen	9 Monate	Xiapex: 0,58 mg
AUX-CC-855	nein	abgeschlossen	30 Tage	Xiapex: 0,58 mg
AUX-CC-856	nein	abgeschlossen	9 Monate	Xiapex: 0,58 mg
AUX-CC-858	nein	abgeschlossen	9 Monate	Xiapex: 0,58 mg
AUX-CC-860	nein	laufend	Geplant: 5 Jahre 3-Jahres- Zwischenauswertung	Xiapex: 0,58 mg
AUX-CC-861	nein	laufend	unbekannt	Xiapex: 0,58 mg
AUX-CC-864	nein	laufend	60 Tage	Xiapex: 0,58 mg
DUPY-404	nein	abgeschlossen	5 Jahre	Xiapex: 0,58 mg
ACTRN12607000217404	nein	laufend	9 Monate	Xiapex: 0,58 mg
B1531002	nein	laufend	11 Monate	Xiapex: 0,58 mg
IHtSC-Thumb 101	nein	laufend	30 Tage	Xiapex: 0,58 mg
IHtSC-Delay 101	nein	laufend	90 Tage	Xiapex: 0,58 mg

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 06.10.2011 ab.

Tabelle 4-123: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AUX-CC-854	Patienten wurden anschließend in Studie AUX-CC-860 eingeschlossen und Daten weiter erfasst und berichtet
AUX-CC-855	Pharmakokinetische Phase I Studie
AUX-CC-856	Patienten wurden anschließend in Studie AUX-CC-860 eingeschlossen und Daten weiter erfasst und berichtet
AUX-CC-858	Patienten wurden anschließend in Studie AUX-CC-860 eingeschlossen und Daten weiter erfasst und berichtet
AUX-CC-861	Rekrutierung noch nicht begonnen
AUX-CC-864	Rekrutierung noch nicht begonnen
ACTRN12607000217404	laufend; keine Zwischendaten publiziert
B1531002	Rekrutierung noch nicht begonnen
IHtSC-Thumb 101	Rekrutierung noch nicht begonnen
IHtSC-Delay 101	laufend; keine Zwischendaten publiziert

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Unter der Fragestellung „Identifikation von Studien zur Rezidivrate und Sicherheit der Behandlung“ wurde für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eine gemeinsame systematische Literaturrecherche in den gängigen Datenbanken durchgeführt. Die Methodik entspricht der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen; die ausführliche Suchstrategie für jede Datenbank ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 13.09.2011 erzielte insgesamt 183 Treffer. Nach automatisiertem und manuellem Ausschluss der Duplikate (n=73) wurden die verbleibenden 110 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 65 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 45 Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 22 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C Tabelle 4-162).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche 17 relevante Publikationen, die Daten zu mindestens unerwünschten Ereignissen und Rezidivraten berichten. Jedem der relevanten Treffer ist eine Einzelstudie zuzuordnen.

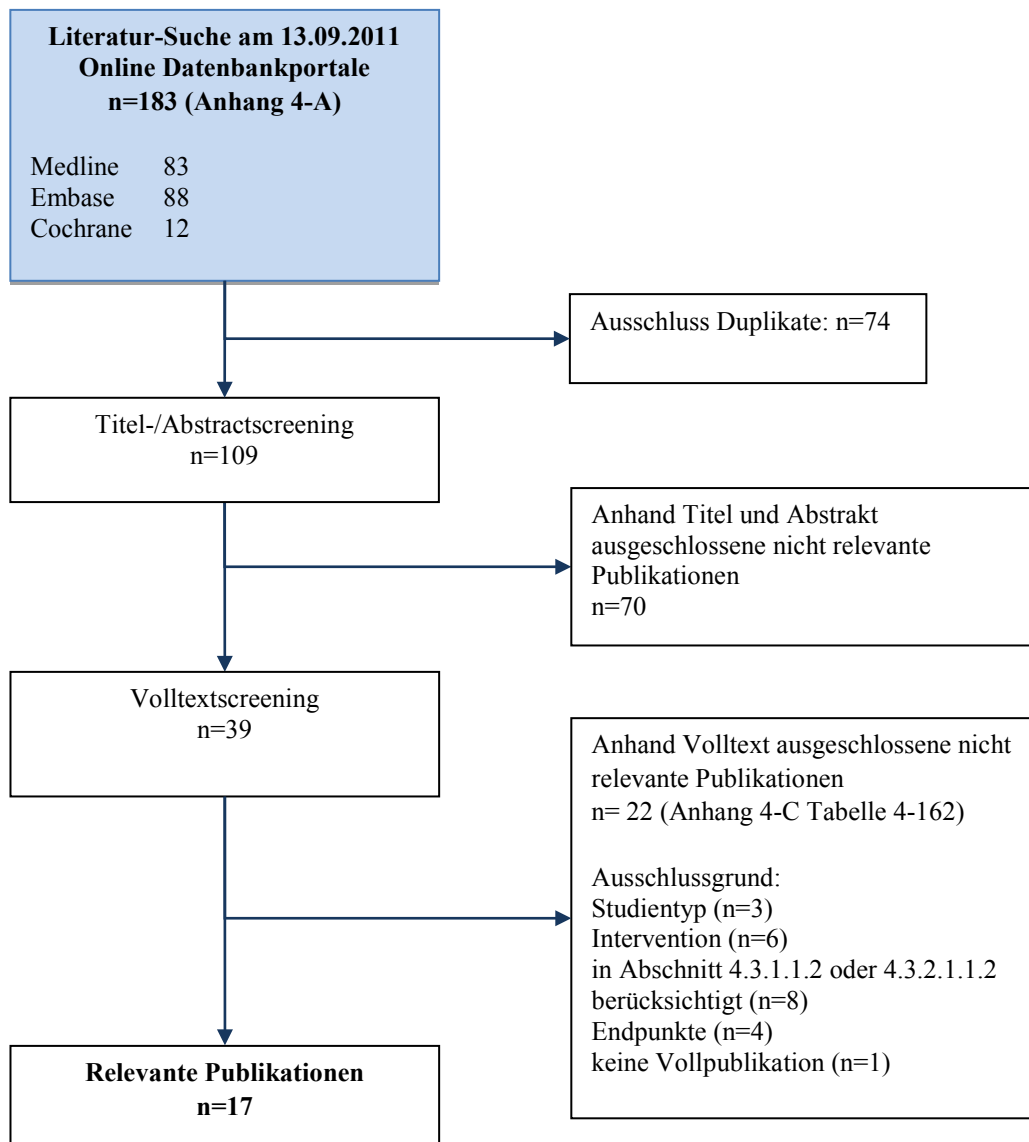


Abbildung 64: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für weitere Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-124: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
keine Studien*			
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse. b: n. d.=bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt. *eine umfassende Suche in Studienregistern wurde bereits in den Abschnitten 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1.3 durchgeführt. Das Ergebnis dieser Suchen Anhang 4-B identifizierte keine weiteren relevanten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie			

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool

Der Studienpool für weitere Untersuchungen zur Rezidivrate und Rate unerwünschter Ereignisse infolge einer Behandlung setzt sich aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Abschnitt 4.3.2.3.1.1) sowie mittels der Literaturrecherche identifizierte und relevante Studien (Abschnitt 4.3.2.3.1.2) zusammen.

Durch die Studienregistersuche (Anhang 4-B) konnten keine weiteren, für die Untersuchungen relevanten Studien identifiziert werden. Der resultierende Studienpool ist in Tabelle 4-125 dargestellt.

Tabelle 4-125: Studienpool – Studien für weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
AUX-CC-860	nein	ja	nein	ja* (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2011)	ja (ClinicalTrials.gov, 2011b)	nein
DUPY-404	nein	ja	nein	ja (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008b)	nein	nein
Abe et al., 2004	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Abe et al., 2004)
Ali et al., 2006	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Ali et al., 2006)
Anwar et al., 2009	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Anwar et al., 2009)
Citron et al., 1998	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Citron und Messina, 1998)
Coert et al., 2006	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Coert et al., 2006)
Cools et al., 1994	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Cools und Verstrecken, 1994)
Denkler, 2005	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Denkler, 2005)
Foucher et al., 1995	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Foucher et al., 1995)
Kobus et al., 2007	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Kobus et al., 2007)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Mäkelä et al., 1991	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Mäkelä et al., 1991)
Mavrogenis et al., 2009	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Mavrogenis et al., 2009)
Misra et al., 2007	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Misra et al., 2007)
Sennwald 1990	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Sennwald, 1990)
Shaw et al., 1996	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Shaw et al., 1996)
Stahl et al., 2008	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Stahl und Calif, 2008)
Vigroux et al., 1992	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Vigroux und Valentin, 1992)
Weinzweig et al., 1996	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Weinzweig et al., 1996)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse
*Ergebnisse aus einer Zwischenauswertung verfügbar

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Die Charakteristika der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Tabelle 4-126 beschrieben.

Tabelle 4-126: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt*; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AUX-CC-860	Offene Extensionsstudie der Studien AUX- CC-854, AUX- CC-856, AUX- CC-857/858 und AUX-CC-859	Erwachsene mit Dupuytren'scher Kontraktur und tastbarem Strang	Xiapex (n=634)	5 Jahre Bis dato: 3-Jahres- Zwischenauswertung	USA, Australien, UK, Dänemark, Schweden und Finnland 10/2009-3/2013 (geschätzt)	Rezidivrate <i>Non-Durability</i> Progression unerwünschte Ereignisse
DUPY-404	Offene Extensionsstudie der Studie DUPY- 303	Erwachsene mit Dupuytren'scher Kontraktur und tastbarem Strang	Xiapex (n=19)	12 Monate	USA 6/2003-8/2005	primärer Endpunkt: klinischer Erfolg des behandelten Gelenks patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Veränderung der Kontraktur, Veränderung des Bewegungsradius, unerwünschte Ereignisse
Abe et al., 2004	Retrospektiv	Dupuytren'sche Erkrankung	57 Patienten Subtotale Fasziektomie	Mittleres <i>Follow-up</i> von 4 Jahre (2-17)	1985-2000	Veränderung der Kontraktur Rezidivrate Komplikationen
Ali et al., 2006	Retrospektiv	Dupuytren'sche Kontraktur	32 Patienten partielle Fasziektomie mit ulnarem Hautlappen	keine Angaben	1995-2002	Rezidivrate Komplikationen
Anwar et al., 2009	Retrospektiv	Erwachsene mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur	84 Patienten mit Operation (90 Hände, 134 Finger)	keine Angaben	UK 1990-2004	Klinischer Erfolg des PIP-Gelenks Veränderung der Kontraktur im PIP- Gelenk Rezidivrate Komplikationen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt*; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Citron et al., 1998	Retrospektiv	Fortgeschrittene Dupuytren'sche Kontraktur Tubiana Grad III-IV	13 Patienten präoperative Korrektur durch statischen Splint gefolgt von konventioneller Fasziektomie	4 Wochen mit einem mittleren <i>Follow-up</i> von 18 Monaten	1994-1996	Totaler aktiver Bewegungsradius Veränderung der Kontraktur Rezidivrate Komplikationen
Coert et al., 2006	Retrospektiv	Dupuytren'sche Kontraktur	261 Patienten Partielle Fasziektomie	Mittleres <i>Follow-up</i> von 7,3 Jahren	1990-1997	Symptombdauer und Schmerzen Einschränkungen im Alltag Streckdefizit Komplikationen
Cools et al., 1994	Retrospektiv	Dupuytren'sche Erkrankung	28 Patienten „Open Palm“ Technik bei partieller Fasziektomie	keine Angaben	1987-1992	Veränderung der Kontraktur Veränderung des Bewegungsradius Zufriedenheit Rezidivrate Komplikationen
Denkler, 2005	Retrospektiv	Erwachsene mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur	Krankenhaus-Gruppe (n=26; 26 Eingriffe, 42 Finger) Gruppe mit Lokalanästhesie und Epinephrin (n=40; 47 Eingriffe, 60 Finger)	im Mittel 10,6 Monate (Krankenhaus-Gruppe) bzw. 9,3 Monate (Epinephrin-Gruppe)	USA Zeitraum nicht berichtet	Veränderung der Kontraktur Komplikationen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt*; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Foucher et al., 1995	Retrospektiv	Erwachsene mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur	54 Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur, die mittels "Open Palm" Technik behandelt wurden	im Mittel 6,6 Jahre	Frankreich Nachuntersuchung von Patienten, die zwischen 1984 und 1985 operiert wurden	Veränderung der Kontraktur Rezidivrate Komplikationen
Kobus et al., 2007	Retrospektiv	Dupuytren'sche Erkrankung 218 Erstoperationen 35 Rezidive	253 Patienten Fasziektomie mit anschließendem Plaster-Splint	Mittleres <i>Follow-up</i> von 3 Jahren	Plastic Surgery Hospital in Polanica Zdrój, Poland 1977-2002	Veränderung des Bewegungsradius Veränderung der Kontraktur Handfunktion Rezidivrate Komplikationen
Mäkelä et al., 1991	Retrospektiv	Dupuytren'sche Kontraktur	127 Patienten Subtotale Fasziektomie mit Hospitalisierung oder in Tagesklinik	Mittleres <i>Follow-up</i> von 3,2 Jahren	Kuopio University Central Hospital 1976-1984	Veränderung des Bewegungsradius Rezidivrate Komplikationen
Mavrogenis et al., 2009	Retrospektiv	Dupuytren'sche Kontraktur	196 Patienten partielle Fasziektomie	Mittleres <i>Follow-up</i> von 6,6 Jahren	keine Angaben	Veränderung des Bewegungsradius Rezidivrate Komplikationen
Misra et al., 2007	Prospektiv, nicht randomisiert, zweiarmig	Dupuytren'sche Erkrankung	37 Patienten limitierte Fasziektomie mit oder ohne Lösung des PIP-Gelenks	<i>Follow-up</i> mindestens 1 Jahr (1-3 Jahre)	1998-2002	Rezidivrate Komplikationen
Sennwald 1990	Retrospektiv	Dupuytren'sche Erkrankung	98 Patienten / 103 operierte Hände Fasziektomie	Postoperativer <i>Follow-up</i> 3-6 Monate	Center for Hand Surgery in St. Gallen, Schweiz 1987-1988	Komplikationen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt*; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Shaw et al., 1996	Retrospektiv	Dupuytren'sche Erkrankung	25 Patienten / 26 operierte Hände Fasziektomie mittels „Open Palm“ Technik	Langzeit-Follow-up nach 9-19 Jahren	Bradford Hospital, Bradford, UK 1974-1986 Nachuntersuchung 1992-1996	Veränderung der Kontraktur Veränderung des Bewegungsradius Komplikationen Überlebensrate
Stahl et al., 2008	Retrospektiv	Erwachsene Frauen mit Dupuytren'scher Kontraktur	48 Frauen, die mittels partieller Fasziektomie behandelt wurden	Mindestens 1,5 Jahre	Israel 1986 -2005	Veränderung der Kontraktur Komplikationen Rezidivrate
Vigroux et al., 1992	Retrospektiv	Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur	56 Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur nach Fasziektomie	Nachuntersuchung nach im Mittel 12 Jahren 7 Monaten	Frankreich 1967-1980 Nachuntersuchung 1990	Veränderung der Kontraktur Klassifizierung und Patientenzufriedenheit Komplikationen Rezidivrate
Weinzweig et al., 1996	Retrospektiv	Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur	28 Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur: Vergleich der kapsulo- ligamentären Lösung nach Fasziektomie und Fasziektomie allein	Im Mittel 10,1 Monate (Fasziektomie) bzw. 6,4 Monate (kapsulo- ligamentäre Lösung)	USA keine Angaben zum Zeitraum der Durchführung	Veränderung der Kontraktur Komplikationen Rezidivrate

*nur in der Studie DUPY-404 wird zwischen primären und sekundären Zielparametern unterschieden

Tabelle 4-127: Charakterisierung der Interventionen – Studien für weitere Untersuchungen

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>
AUX-CC-860	Xiapex 0,58 mg (10,000 U)	keine
DUPY-404	Xiapex 0,58 mg (10,000 U)	keine
Abe et al., 2004	Subtotale Fasziektomie	keine
Ali et al., 2006	Partielle Fasziektomie	keine
Anwar et al., 2009	Fasziektomie mit lateraler Finger- Transpositionsflappen-Plastik	keine
Citron et al., 1998	TEC (<i>Tecnica di Estensione Continua</i>) Fixator gefolgt von Fasziektomie	Verona Gerät gefolgt von Fasziektomie
Coert et al., 2006	Partielle Fasziektomie	keine
Cools et al., 1994	„Open Palm“ Technik bei partieller Fasziektomie	keine
Denkler, 2005	Fasziektomie gemäß Krankenhaus- Standard	Fasziektomie unter Lokalanästhesie und Zugabe von Epinephrin
Foucher et al., 1995	“Open Palm” Technik	keine
Kobus et al., 2007	Fasziektomie	keine
Mäkelä et al., 1991	Subtotale Fasziektomie in Tagesklinik	Stationäre subtotale Fasziektomie
Mavrogenis et al., 2009	Partielle Fasziektomie	keine
Misra et al., 2007	Limitierte Fasziektomie ohne Lösung des PIP-Gelenks	Limitierte Fasziektomie mit Lösung des PIP-Gelenks
Sennwald 1990	Fasziektomie	keine
Shaw et al., 1996	Subtotale Palmarfasziektomie	keine
Stahl et al., 2008	partielle Fasziektomie	keine
Vigroux et al., 1992	partielle Fasziektomie	keine
Weinzweig et al., 1996	Fasziektomie mit kapsulo-ligamentärer Lösung	Fasziektomie allein

Tabelle 4-128: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)
AUX-CC-860		63,3 (9,6)	157 (16,5%) / 793 (83,5%)
DUPY-404	19	Median 67	26% / 74%
Abe et al., 2004	57	Keine Angaben	4 (7,0%) / 53 (93%)
Ali et al., 2006	32	62 (41-80)	6 (18,8%) / 26 (81,2%)
Anwar et al., 2009	84	56 (25-80)	Verhältnis 1:8
Citron et al., 1998	13	62 (44-73)	0 (0%) / 13 (100%)
Coert et al., 2006	261	Keine Angaben	56 (21,5%) / 205 (78,5%)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)
Cools et al., 1994	28	Männer: 64,5 (42-78) Frauen: 60,2 (56-65)	3 (10,7%) / 25 (89,3%)
Denkler, 2005	26 40	68 (11,1) 62 (11,3)	34,6 / 65,4 52,5 / 47,5
Foucher et al., 1995	54	54	7,4 / 92,6
Kobus et al., 2007	253	54 (16-77)	27 (10,7%) / 226 (89,3%)
Mäkelä et al., 1991	127	56 (30-77)	6,5% / 93,5%
Mavrogenis et al., 2009	196	52 (38-74)	48 (24,5%) / 148 (75,5%)
Misra et al., 2007	35	63 (39-88)	8 (22,9%) / 27 (77,1%)
Sennwald 1990	98	Keine Angaben	15 (15,3%) / 83 (84,7%)
Shaw et al., 1996	25	58	3 (12,0%) / 22 (88,0%)
Stahl et al., 2008	48	60.1 (n.b.)	Nur Frauen
Vigroux et al., 1992	56	53,25 (22-72)	Verhältnis 5:51
Weinzweig et al., 1996	18	54,6	5,5 / 94,5

n.b., nicht berichtet

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die in Tabelle 4-128 dargestellten Studien ähneln sich hinsichtlich des Alters der eingeschlossenen Patienten. Auch die Verteilung der männlichen und weiblichen Patienten ist erwartungsgemäß zugunsten der Männer verschoben. Alle Studien schließen einen hohen Männeranteil ein. Ausnahme bildet die Studie von Stahl et al., 2008, die explizit nur Frauen einschließt, um aufgrund der Unterrepräsentanz dieser Gruppe in der Erkrankung dieses Patientenkollektiv separat zu untersuchen.

Sowohl die Altersstruktur als auch die Verteilung der Geschlechter der Patienten in den Studien spiegelt die Ätiologie und Epidemiologie der Krankheit wider, die sich mit zunehmendem Alter und vornehmlich bei Männern (Modul 3, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.3) entwickelt.

Hinsichtlich der Alters- und Geschlechterstruktur sind die für weitere Untersuchungen herangezogenen Studien homogen und vergleichbar.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Langzeitstudien mit Xiapex, d. h. Studien, die über die randomisierte Behandlungsphase hinaus Patienten über bis zu 5 Jahre hinweg beobachten, sind als offene Extensionsstudien angelegt und haben daher ein hohes Verzerrungspotential. Das Verzerrungspotential der den Extensionsstudien vorangegangenen RCT wird in Abschnitt 4.3.1.2.2 bewertet.

Ebenso wird das Verzerrungspotential der eingeschlossenen RCT zur Vergleichstherapie in Abschnitt 4.3.2.1.2.2 bewertet. Darüber hinausgehende, für die Vergleichstherapie herangezogene Studien sind – ob kontrolliert oder nicht – als 1-armige Studien zu betrachten, da jeder Behandlungsarm separat betrachtet wird.

Bei kontrollierten Studien, die z. B. unterschiedliche Operationsmethoden vergleichen, wird jeder Therapiearm betrachtet, solange dieser die zweckmäßige Vergleichstherapie partielle Fasziektomie beschreibt. In keiner der eingeschlossenen Studien wurde eine Form der Randomisierung oder Verblindung angewendet. Somit waren sowohl Patient als auch behandelnder Arzt und insbesondere der den Therapieerfolg bewertende Arzt nicht verblindet. Alle Studien für weitere Untersuchungen sind demzufolge als hoch verzerrt anzusehen. Auf eine tabellarische Darstellung des Verzerrungspotentials auf Studienebene wird daher verzichtet. Auf die Bewertung der Studien in Anhang 4-G wird aus diesem Grund ebenfalls verzichtet. Unabhängig von den methodischen Limitierungen des angestrebten nicht adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Xiapex und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, kann die beschränkte Beweissicherheit der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb dieses Vergleichs zu Verzerrungen führen. Über die Richtung des verzerrenden Effektes kann spekuliert werden. Es erscheint jedoch wahrscheinlich, dass diese Verzerrung zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausfällt. Ausschlaggebend für diese Einschätzung ist die allgemein bekannte Tendenz, dass Studien mit positiven Ergebnissen bevorzugt publiziert werden und häufig selektiv solche Endpunkte berichten, in denen große Effekte zu sehen sind. Das umfasst unter anderem das „File-Drawer“-Problem, *Publication Bias* und *Outcome Reporting Bias*.

In der offenen Studie DUPY-404 wird „Rezidivrate“ als Zielkriterium genannt, für welches eine Bewertung nach 2 und nach 5 Jahren geplant wurde. Allerdings wurden in dem vorliegenden Studienbericht keinerlei statistische Methoden oder Ergebnisse zu diesem Zielkriterium berichtet, weswegen das Verzerrungspotential aufgrund ergebnisorientierter Berichterstattung als „hoch“ eingestuft wird.

Tabelle 4-129: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrung
			Patient	Behandler		
	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
keine Angaben*						

*alle betrachteten Studien sind als unkontrollierte Studien anzusehen, da jeder Behandlungsarm separat betrachtet wird. Alle für weitere Untersuchungen eingeschlossenen Studien sind als hoch verzerrt anzusehen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Folgende Tabelle 4-130 gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien zu weiteren Untersuchungen.

Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in Studien für weiteren Unterlagen

Studie	Rezidivrate	Sicherheit der Behandlung
AUX-CC-860	ja	ja*
DUPY-404	nein	ja
Abe et al., 2004	ja	ja
Ali et al., 2006	ja	ja
Anwar et al., 2009	ja	ja
Citron et al., 1998	ja	ja
Coert et al., 2006	nein	ja
Cools et al., 1994	ja	ja
Denkler, 2005	nein	ja
Foucher et al., 1995	ja	ja
Kobus et al., 2007	ja	ja
Mäkelä et al., 1991	ja	ja
Mavrogenis et al., 2009	ja	ja
Misra et al., 2007	ja	ja
Sennwald 1990	nein	ja
Shaw et al., 1996	nein	ja
Stahl et al., 2008	ja	ja

Studie	Rezidivrate	Sicherheit der Behandlung
Vigroux et al., 1992	ja	ja
Weinzweig et al., 1996	ja	ja

*Studie AUX-CC-860 ist laufend; derzeit liegen keine Ergebnisse zur Sicherheit der Behandlung vor.

4.3.2.3.3.1 Rezidivrate

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde der Endpunkt „Rezidivrate“ in RCT berichtet (Abschnitt 4.3.2.1.3.6). Diese RCT wurden anhand der Literaturrecherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 4.3.2.1.1.2) identifiziert und in Abschnitt 4.3.2.1.2 charakterisiert. Wie in Abschnitt 4.3.2.1.3.6 erläutert, werden die entsprechenden Ergebnisse in den folgenden Abschnitten präsentiert und der Datenlage von Xiapex vergleichend gegenübergestellt. Aus diesem Grund werden zur Übersichtlichkeit die Daten zur Rezidivrate bei partieller Fasziektomie aus RCT und Nicht-RCT im Folgenden gemeinsam dargestellt.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-131: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in Studien für weiteren Unterlagen

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Xiapex	partielle Fasziektomie
1	AUX-CC-860	•	
1	Abe et al., 2004		•
1	Ali et al., 2006		•
1	Anwar et al., 2009		•
1	Citron et al., 1998		•
1	Citron et al., 2005		•
1	Cools et al., 1994		•
1	Foucher et al., 1995		•
1	Kobus et al., 2007		•
1	Mäkelä et al., 1991		•
1	Mavrogenis et al., 2009		•
1	Misra et al., 2007		•
1	Stahl et al., 2008		•
1	Ullah et al., 2009		•
1	Vigroux et al., 1992		•
1	Weinzweig et al., 1996		•

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Operationalisierung der Rezidivrate für sowohl das zu bewertende Arzneimittel Xiapex als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie partielle Fasziektomie ist in Tabelle 4-132 dargestellt.

Tabelle 4-132: Operationalisierung von Rezidivrate – Studien für weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AUX-CC-860	Bei Gelenken, in denen ein Klinischer Erfolg erzielt wurde (d. h. 0-5°), wurde Rezidiv wie folgt definiert: als eine Verschlechterung der Kontraktur von mindestens 20° bei tastbarem Strang oder falls das Gelenk einer weiteren chirurgischen oder anderen therapeutischen Behandlung unterzogen werden musste
Abe et al., 2004	Wiederauftreten von Dupuytren'schen Veränderungen im vorher operierten Gebiet. Das beinhaltet das Auftreten von Knoten im operierten Gebiet ohne die Entwicklung einer Kontraktur; jedoch nicht das Auftreten von Dupuytren'schen Veränderungen in einem vorher nicht betroffenen Gebiet.
Ali et al., 2006	Berichtet, aber ohne nähere Definition
Anwar et al., 2009	Berichtet, aber ohne nähere Definition
Citron et al., 1998	Berichtet, aber ohne nähere Definition
Citron et al., 2005	Neu unter der Haut im Operationsbereich auftretende Knoten
Cools et al., 1994	Wiederauftreten von Dupuytren'schen Veränderungen im vorher operierten Gebiet. Das beinhaltet das Auftreten von Knoten im operierten Gebiet ohne die Entwicklung einer Kontraktur; jedoch nicht das Auftreten von Dupuytren'schen Veränderungen in einem vorher nicht betroffenen Gebiet.
Foucher et al., 1995	Auftreten der Dupuytren'schen Krankheit im Operationsbereich
Kobus et al., 2007	Berichtet, aber ohne nähere Definition
Mäkelä et al., 1991	Berichtet, aber ohne nähere Definition
Mavrogenis et al., 2009	erneute Kontraktur von >20°
Misra et al., 2007	Berichtet, aber ohne nähere Definition
Stahl et al., 2008	Berichtet, aber ohne nähere Definition
Ullah et al., 2009	Berichtet, aber ohne nähere Definition
Vigroux et al., 1992	Berichtet, aber ohne nähere Definition
Weinzeig et al., 1996	Berichtet, aber ohne nähere Definition

Der Vergleich der Rezidivraten bei Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur zwischen der Behandlung mit Xiapex und einer partiellen Fasziektomie wird dadurch erschwert, dass es keine standardisierte Definition für ein Rezidiv gibt und unterschiedliche Beobachtungszeiträume angegeben werden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Verzerrungspotentiale für den Endpunkt „Rezidivrate“ sind für Studien zu Xiapex und Studien zur partiellen Fasziektomie zusammen in Tabelle 4-133 zusammengefasst. Auf die Bewertung der Nicht-RCT in Anhang 4-G wird aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene verzichtet.

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Rezidivrate“ in Studien für weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
AUX-CC-860	nein	nicht zutreffend, da nicht- kontrollierte Studie	nein	nein
Abe et al., 2004	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Ali et al., 2006	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Anwar et al., 2009	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Citron et al., 1998	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Citron et al., 2005	nein	Unklar*	nein	nein
Cools et al., 1994	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Foucher et al., 1995	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Kobus et al., 2007	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Mäkelä et al., 1991	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Mavrogenis et al., 2009	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Misra et al., 2007	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Stahl et al., 2008	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Ullah et al., 2009	nein	Ja	nein	nein
Vigroux et al., 1992	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Weinzweig et al., 1996	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein

*aufgrund mangelnder Darstellung im Umgang mit Protokollverletzern oder *Lost-to-Follow-up*-Patienten

Alle Langzeitstudien mit Xiapex (Tabelle 4-133) waren offen bzw. waren offene Verlängerungen von RCT. Eine Verzerrung des Endpunkts „Rezidivrate“ kann daher nicht ausgeschlossen werden. AUX-CC-860 ist eine derzeit laufende Langzeitstudie über 5 Jahre und wird voraussichtlich 2013 beendet sein. Sie schließt Patienten aus den vorangegangenen Studien AUX-CC-854, AUX-CC-856, AUX-CC858, AUX-CC-859 ein. Es wurden 643 Patienten mit 1080 Gelenken eingeschlossen, von denen 623 bei 478 Patienten erfolgreich behandelt wurden. Bis dato gibt es eine Zwischenauswertung über 3 Jahre.

Dreizehn der 15 Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie waren retrospektiv. Das Verzerrungspotenzial für diese Studien kann generell als hoch angesehen werden und wird deshalb nicht näher untersucht. Auf Endpunktebene kann deshalb eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Die Verzerrungspotentiale der eingeschlossenen RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt „Rezidivrate“ wurden bereits in Abschnitt 4.3.2.1.3.6 betrachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Tabelle 4-134 fasst die in den jeweiligen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachteten Rezidivraten zusammen.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Endpunkt „Rezidivrate“ in Studien für weitere Untersuchungen

Studie	Xiapex	
	Zeit	Rezidivrate
AUX-CC-860**	Nach einem Jahr Nach 2 Jahren Nach 3 Jahren	19 (3,0%) von 623 erfolgreich behandelten Gelenken 122 (19,6%) von 623 erfolgreich behandelten Gelenken 217 (34,8%) von 623 erfolgreich behandelten Gelenken 97 (56,4%) von den 172 erfolgreich behandelten Gelenken betrafen das PIP-Gelenk 120 (26,6%) von den 451 erfolgreich behandelten Gelenken betrafen ein MP-Gelenk MP+leicht ($\leq 50^\circ$): 374 von 451 erfolgreich behandelten MP-Gelenken MP+schwer ($> 50^\circ$): 77 von 451 erfolgreich behandelten MP-Gelenken PIP +leicht ($\leq 40^\circ$): 121 von 172 erfolgreich behandelten PIP-Gelenken PIP+ schwer ($> 50^\circ$): 51 von 172 erfolgreich behandelten PIP-Gelenken
Abe et al.,	4 Jahre mittleres <i>Follow-up</i>	8 Patienten (14%) hatten eine Rezidiv 3 Patienten (5%) hatten sowohl eine Rezidiv als auch eine Ausbreitung der Erkrankung auf vorher nicht betroffene Regionen (Extension)
Ali et al., 2006	5 Jahre	1 / 32 Patienten (3%) benötigte nach 5 Jahren eine weitere Operation aufgrund eines Rezidivs
Anwar et al., 2009	14 Monate mittleres <i>Follow-up</i>	9% Rezidivrate
Citron et al., 1998	18 Monate mittleres <i>Follow-up</i>	3 / 13 Patienten (23,1%); einer davon benötigte einer weitere Operation
Citron et al., 2005	Mindestens 2 Jahre oder bis zum Rezidiv	15 (31,9%) von 47 Patienten (Y-V-Plastik) 6 (18,2%) von 33 Patienten (Z-Plastik)
Cools et al., 1994	2,5 Jahre mittleres <i>Follow-up</i>	Gesamtrezidivrate 11 / 33 Händen (33,5%) Rezidivrate in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren: 4 / 9 Patienten mit positiver familiärer Vorbelastung 1 / 2 Patienten mit „early onset“ Dupuytren'scher Erkrankung 9 / 21 Patienten mit bilateraler Erkrankung 1 / 6 Patienten mit Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen 10 / 21 Patienten, die rauchen 8 / 18 Patienten mit Alkoholkonsum 4 / 7 Patienten mit ektopischer Erkrankung 1 / 2 Patienten mit rekurrenter Poatsfasziektomie
Foucher et al., 1995	Im Mittel 6,6 Jahre (mindestens 5 Jahre)	21 von 54 Patienten (38,9%) nach im Mittel 3,3 Jahren
Kobus et al., 2007	3 Jahre <i>Follow-up</i>	8 / 253 Patienten (3,2%) nach 6 Monaten 66 / 230 Patienten (28,7%) benötigten nach 3 Jahren eine wiederholte Operation aufgrund rekurrenter Kontrakturen

Studie	Xiapex	
	Zeit	Rezidivrate
Mäkelä et al., 1991	3,2 Jahre mittleres <i>Follow-up</i>	41 / 153 Händen zeigten rezurrenente Kontraktur 28 / 153 Händen benötigte eine weitere Operation
Mavrogenis et al., 2009	6,6 Jahre mittleres <i>Follow-up</i>	13 / 178 Patienten (7,3%)
Misra et al., 2007	1,5 Jahre mittleres <i>Follow-up</i>	Es wurden keine Rezidive während der Studienperiode beobachtet
Stahl et al., 2008	1,5 bis 19 Jahre (im Mittel 2,5 Jahre)	5 von 23 Patienten (21,7%) entwickelten Rezidive; davon entwickelte 1 Patient ein bedeutsames Rezidiv, welches eine Operation benötigte
Ullah et al., 2009	3 Jahre	Gesamt: 11 (12,2%) von 90 Fingern am PIP-Gelenk Fasziektomie: 5 von 46 Fingern (10,9%) innerhalb von 5,4 Monaten
Vigroux et al., 1992	10 bis 22 Jahre (im Mittel 12 Jahre 7 Monate)	36 von 76 Händen (47,4%): 16 Hände nach 0-2 Jahren, 11 Hände nach 2-5 Jahren und 9 Hände nach 5-10 Jahren
Weinzweig et al., 1996	Im Mittel 10,1 Monate	2 von 27 Fingern (7,4%) in der Gruppe mit Fasziektomie allein

MP: Metacarpophalangeal-(End)gelenk; PIP: proximales Phalangeal-(Mittel)gelenk

* In den anderen Dosisgruppen gab es jeweils 1 Rezidiv im PIP und MP-Gelenk

** Die Patienten der 4 Studien AUX-CC-854, AUX-CC-856, AUX-CC858, AUX-CC-859 sind in der AUX-CC-860 enthalten. AUX-CC-860 ist eine Langzeitstudie über 5 Jahre und wird voraussichtlich 2013 beendet sein. Es wurden 643 Patienten mit 1080 Gelenken eingeschlossen, von denen 623 bei 478 Patienten erfolgreich behandelt wurden. Bis dato gibt es eine Zwischenauswertung über 3 Jahre.

In Studie AUX-CC-860 wurden Rezidivraten nach 1 (3,0%), 2 (19,6%) und 3 Jahren (34,8%) bestimmt.

In Studien zur partiellen Fasziektomie unterscheiden sich die Daten sehr stark. Das liegt u. a. an der unterschiedlichen Definition des Endpunktes, den unterschiedlichen Messzeiträumen und den, in Abhängigkeit vom Chirurgen, unterschiedlichen Operationstechniken. Ullah et al., 2009 berichten eine Rezidivrate von 10,9% (Fasziektomie, innerhalb von 5,4 Monaten) und Weinzweig et al., 1996 eine Rezidivrate von 7,4% (nach im Mittel 10,1 Monaten). Rezidivraten nach 2 bzw. 3 Jahren waren mit 21,7% (nach im Mittel 2,5 Jahren (Stahl und Calif, 2008)) bzw. 38,9% (nach im Mittel 3,3 Jahren (Foucher et al., 1995)) vergleichbar zu den in Studie AUX-CC-860 berichteten Raten. Kobus et al., 2007 berichten, dass 28,7% der operierten Patienten nach 3 Jahren eine erneute Operation benötigten. Ullah et al., 2009 berichten eine vergleichbar geringe Rate von 12,2% innerhalb von 3 Jahren, allerdings wurden hier Patienten mit einbezogen, die mittels Dermofasziektomie behandelt wurden, die nicht als Vergleichstherapie betrachtet wird.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Unerwünschte Ereignisse

Folgende Tabelle 4-135 gibt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-135: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in Studien für weitere Unterlagen

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Xiapex	partielle Fasziektomie
1	AUX-CC-860	●*	
1	DUPY-404	●	
1	Abe et al., 2004		●
1	Ali et al., 2006		●
1	Anwar et al., 2009		●
1	Citron et al., 1998		●
1	Coert et al., 2006		●
1	Cools et al., 1994		●
1	Denkler, 2005		●
1	Foucher et al., 1995		●
1	Kobus et al., 2007		●
1	Mäkelä et al., 1991		●
1	Mavrogenis et al., 2009		●
1	Misra et al., 2007		●
1	Sennwald, 1990		●
1	Shaw et al., 1996		●
1	Stahl et al., 2008		●
1	Vigroux et al., 1992		●
1	Weinzweig et al., 1996		●

*Studie AUX-CC-860 ist laufend; derzeit liegen keine Ergebnisse zur Sicherheit der Behandlung vor.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse ist in Tabelle 4-136 dargestellt.

Tabelle 4-136: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – Studien für weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AUX-CC-860*	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^a Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse ^a Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a
DUPY-404	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^a Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse ^a Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a
Abe et al., 2004	Postoperative Komplikationen
Ali et al., 2006	Postoperative Komplikationen
Anwar et al., 2009	Retrospektive Analyse der häufigsten chirurgischen Komplikationen
Citron et al., 1998	Komplikationen
Coert et al., 2006	Prädefinition von 10 Kategorien möglicher Komplikationen
Cools et al., 1994	Postoperative Komplikationen
Denkler, 2005	Retrospektive Analyse chirurgischer Komplikationen
Foucher et al., 1995	Retrospektive Analyse von postoperativen Komplikationen
Kobus et al., 2007	Postoperative Komplikationen
Mäkelä et al., 1991	Komplikationen
Mavrogenis et al., 2009	Komplikationen
Misra et al., 2007	Komplikationen
Sennwald, 1990	Perioperative und postoperative Komplikationen
Shaw et al., 1996	Keine Angaben
Stahl et al., 2008	Retrospektive Analyse von postoperativen Komplikationen
Vigroux et al., 1992	Retrospektive Analyse peri- und postoperativer Komplikationen
Weinzweig et al., 1996	Retrospektive Analyse von Komplikationen

^a Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in den Studien vorhandenen Definitionen verwendet.

*Studie AUX-CC-860 ist laufend; derzeit liegen keine Ergebnisse zur Sicherheit der Behandlung vor.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist in Tabelle 4-133 für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusammen dargestellt. Auf die Bewertung der Studien in Anhang 4-G wird aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene verzichtet.

Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Sicherheit der Behandlung“ in Studien in Studien für weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
AUX-CC-860	nein	nicht zutreffend, da nicht kontrollierte Studie	noch keine Aussage möglich*	noch keine Aussage möglich*
DUPY-404	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Abe et al., 2004	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Ali et al., 2006	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Anwar et al., 2009	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Citron et al., 1998	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Coert et al., 2006	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Cools et al., 1994	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Denkler, 2005	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Foucher et al., 1995	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Kobus et al., 2007	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Mäkelä et al., 1991	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Mavrogenis et al., 2009	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Misra et al., 2007	nein	Nicht zutreffend, da nicht kontrollierte Studie	nein	nein
Sennwald, 1990	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Shaw et al., 1996	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Stahl et al., 2008	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein

Vigroux et al., 1992	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein
Weinzweig et al., 1996	nein	nicht zutreffend, da retrospektiv	nein	nein

*Studie AUX-CC-860 noch laufend

Alle betrachteten Studien waren offene Studien. Das Verzerrungspotenzial für diese Studien kann generell als hoch angesehen werden und wird deshalb nicht näher mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-G untersucht.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der Einzelstudien ist die Aussagekraft der Ergebnisse für diesen Endpunkt gering.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Im Gegensatz zu pharmazeutischen Interventionen unterliegt die Konzeption und Dokumentation einer chirurgischen Eingriffs keinen regulatorischen Standards. Das birgt die Schwierigkeit, dass sich die dokumentierte Sicherheit chirurgischer Verfahren nicht auf definierte und spezifizierte unerwünschten Nebenwirkungen und deren Schwere sowie Dauer stützt, sondern im Ermessen des Operateurs Komplikationen erfasst werden, die vom zu erwartenden Spektrum der Ereignisse einer Operation abweichen. Zudem begrenzt sich der Erfassungszeitraum zumeist auf die Operationszeit sowie den postoperativen stationären Aufenthalt; in wenigen Fällen wird die Nachbeobachtung während der gesamten Rekonvaleszenz dokumentiert.

Die generell mit einer Operation und der erforderlichen Anästhesie einhergehenden unerwünschten Ereignisse, wie Übelkeit, Erbrechen, Kreislauf- und Durchblutungsstörungen, Schmerzen, Hämatome, Rötungen, Blutungen und Schwellung über einen teilweise nicht zu vernachlässigenden Zeitraum der Wundheilung, werden in der Regel nicht erfasst (Dias und Braybrooke, 2006). Auch die zu erwartenden Narbenbildungen mit einem dauerhaft veränderten Tast- und Temperaturempfinden der vernarbten Bereiche werden nicht dokumentiert, da sie einen nicht zu vermeidenden Bestandteil einer chirurgischen Intervention darstellen. Eine Dokumentation von unerwünschten Ereignissen gemäß MedDRA ist im Gegensatz zu pharmakologischen Interventionen im chirurgischen Bereich nicht üblich.

Derartige Angaben unterliegen für operative Interventionen nicht zwangsläufig der Dokumentationspflicht des Operateurs, da es sich dabei um einen „selbstverständlichen Bestandteil der klinischen Methode“ handelt (OLG Köln 20.6.88 – 7 U 91/87). Wenn nicht prospektiv durch das Studiendesign definiert, geht das Auftreten dieser unerwünschten Erscheinungen nicht in die Berichterstattung der partiellen Fasziektomie ein.

Eine Dokumentationspflicht besteht nach Meinung des Schrifttums bei Fasziektomie lediglich für das Auftreten einer Restkontraktur, Gefäßnervenverletzung, Weichteil- oder Lappennekrose, Transplantatverlust, Infektion, Operationserweiterung nach intraoperativen

Gegebenheiten, Fingerverlust und unbefriedigendes funktionelles oder ästhetisches Ergebnis (Brenner und Rayan, 2003). Mangelnde Definitionen, Regulationen und Standards verzerren die Berichterstattung retrospektiv angelegter Studien und lassen kaum Auskünfte über Dauer und Schweregrad der Komplikationen zu. Die meisten aller chirurgischen Studien basieren auf archivierten Patientenakten, sodass Inkonsistenzen und spezifische Fragestellungen schwer zu spezifizieren sind.

In der Literatur berichtete dokumentationspflichtige unerwünschte Ereignisse bzw. Komplikationen infolge partieller Fasziektomie bei Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur sind in Tabelle 4-138 dargestellt.

Tabelle 4-138: In der Literatur dokumentierte unerwünschte Ereignisse / Komplikationen – Studien mit der Vergleichstherapie

Dokumentierte Komplikation	Inzidenz (%)	Patienten	Quelle
Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS)	38,5	13	(Citron und Messina, 1998) [Algodystrophie]
	19,3	98	(Sennwald, 1990) [sympathische Reflexdystrophie]
	10,1	196	(Mavrogenis et al., 2009) [komplexes lokales Schmerzsyndrom]
	9,3	54	(Foucher et al., 1995) [sympathische Reflexdystrophie]
	5,5	18	(Weinzweig et al., 1996) [sympathische Reflexdystrophie]
	4,5	261	(Coert et al., 2006) [komplexes lokales Schmerzsyndrom]
	4,0	25	(Shaw et al., 1996) [Algodystrophie]
	1,8	56	(Vigroux und Valentin, 1992) [Algodystrophie]
Schmerzen	20,4	54	(Foucher et al., 1995) [postoperative Schmerzen]
	17,4	23	(Stahl und Calif, 2008) [schmerzende Narbe]
	3,6	28	(Cools und Verstreken, 1994) [anhaltender Schmerz >2 Monate]
	2,4	127	(Mäkelä et al., 1991) [ungewöhnlicher Schmerz oder Druck-empfindlichkeit]
Arterienverletzungen	10,2	98	(Sennwald, 1990)
	3,0	66	(Denkler, 2005)
	1,9	261	(Coert et al., 2006)
	0,8	253	(Kobus et al., 2007)
Hämatome	13,0	23	(Stahl und Calif, 2008)
	5,5	127	(Mäkelä et al., 1991)
	3,0	98	(Sennwald, 1990)
	2,7	37	(Misra et al., 2007)
	1,8	57	(Abe et al., 2004)
	1,5	66	(Denkler, 2005)
Nervenverletzungen	8,8	57	(Abe et al., 2004)
	8,2	98	(Sennwald, 1990)
	7,7	261	(Coert et al., 2006)
	5,5	18	(Weinzweig et al., 1996)
	5,4	56	(Vigroux und Valentin, 1992)
	5,0	196	(Mavrogenis et al., 2009)
	4,5	66	(Denkler, 2005)

Dokumentierte Komplikation	Inzidenz (%)	Patienten	Quelle
	4,0	25	(Shaw et al., 1996)
	3,6	28	(Cools und Verstreken, 1994)
	2,7	37	(Misra et al., 2007)
	2,1	657	(Anwar et al., 2009)
	1,9	54	(Foucher et al., 1995)
	1,6	127	(Mäkelä et al., 1991)
Hautschäden	7,0	57	(Abe et al., 2004) [Hautnekrose]
	6,9	261	(Coert et al., 2006) [Nekrose]
	3,6	28	(Cools und Verstreken, 1994) [Hautnekrose]
	3,6	56	(Vigroux und Valentin, 1992) [schlecht heilende Narbe]
	3,1	32	(Ali et al., 2006) [Nekrose]
	0,8	253	(Kobus et al., 2007) [Hautnekrose]
Infektionen	15,1	196	(Mavrogenis et al., 2009)
	11,8	127	(Mäkelä et al., 1991)
	10,6	66	(Denkler, 2005)
	8,7	23	(Stahl und Calif, 2008)
	8,1	37	(Misra et al., 2007)
	5,5	18	(Weinzweig et al., 1996)
	3,6	28	(Cools und Verstreken, 1994)
	3,6	261	(Coert et al., 2006)
	3,1	32	(Ali et al., 2006)
	2,7	657	(Anwar et al., 2009)
	1,8	57	(Abe et al., 2004)
	1,0	98	(Sennwald, 1990)
Sehnenschäden	3,6	28	(Cools und Verstreken, 1994) [Tendosynovitis]
Neurapraxie	5,5	54	(Foucher et al., 1995) [Distale Dysästhesie]
	5,5	18	(Weinzweig et al., 1996) [vorübergehende Taubheit]
	3,6	28	(Cools und Verstreken, 1994) [Hypoästhesie]
	3,6	28	(Cools und Verstreken, 1994) [Hyperästhesie]
	1,0	98	(Sennwald, 1990) [vorübergehende Paralyse]

Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) (1,8-38,5% der Patienten) ist die am häufigsten dokumentierte Komplikation der partiellen Fasziektomie. Infolge operativ verursachter Verletzungen können Störungen des autonomen, sensiblen und motorischen Nervensystems an der Extremität ausgelöst werden. Die akuten Folgen reichen von Ödem, Störung der Hautdurchblutung und der Schweißsekretion sowie Schmerzen bis zu

motorischen Symptomen, Tremor und verminderter Kraft. Ebenfalls häufig werden und Schmerzen (2,4–20,4% der Patienten) dokumentiert. Die Leitlinie S3 *Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen* (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2009) kategorisiert die zu erwartenden postoperativen Schmerzen infolge einer digito-palmarer Bruner Operation als “mittel bis hoch bei Beginn der Physiotherapie”.

Im schlimmsten Fall führen peri- oder postoperative Komplikationen zum vollständigen Verlust des operierten Fingers. Bei 0,8–8,9% der Patienten musste aufgrund von Komplikationen wie Dysästhesie (Sennwald, 1990), Gefäßverletzung oder Misserfolg der Operation (Vigroux und Valentin, 1992, Coert et al., 2006) eine Fingeramputation durchgeführt werden, was zum weitgehenden Verlust der Handfunktion und zu einer dauerhaften Behinderung führt. Amputationen als schlimmste Folge einer operativer Komplikationen wurden durch Xiapex-Behandlung nicht dokumentiert.

In der offenen Extensionsstudie DUPY-404 wurden über einen Gesamtzeitraum von 5 Jahren Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse der Xiapex-Injektion beobachtet (Tabelle 4-139).

Tabelle 4-139: Übersicht über unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien aus weiteren Unterlagen

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
DUPY-404 Xiapex	19	19 (100)	19 (100)	2 (10,5)	0 (0,0)

Die häufigsten (>25% der Patienten) berichteten therapiebezogenen Ereignisse waren periphere Ödeme (100%), Schmerzen an der Injektionsstelle (100%), Hautblutung (78,9%) und Hautrisse (26,3%). Alle diese Ereignisse waren mild oder moderat.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren Nasenpolypen, die nicht in Beziehung zur Studienmedikation standen und Vorhofflimmern, mit unbekannter Beziehung zur Studienmedikation. Kein Patient verließ die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

Die Xiapex-Behandlung ist durch das typische mit einer Injektion verbundene Muster an unerwünschten Ereignissen gekennzeichnet. Dies umfasst vor allem Schmerzen an der Einstichstelle, Ödembildung, Schmerz- und Druckempfindlichkeit an der Einstichstelle und kleine Blutungen. Diese Nebenwirkungen begrenzen sich in der Regel auf den Tag der Injektion und den behandelten Finger. Dem gegenüber stehen generelle Risiken und stets zwingend auftretende Nebenwirkungen sowie spezifische Komplikationen einer komplexen Operation der Finger und betroffenen Hand. Die häufigsten postoperativen Komplikationen

wie Infektionen, Hämatome, Nerven- und Arterienverletzungen, CRPS bis hin zu Amputationen sowie generelle operationsassoziierte Erscheinungen können durch eine Xiapex-Behandlung vermieden werden.

Die mit den Komplikationen einer partiellen Fasziektomie vergleichbaren schweren Nebenwirkungen infolge der Xiapex-Behandlung liegen weit unter der für die Operation berichteten Rate postoperativer Komplikationen. Die am häufigsten nach Xiapex beschriebenen unerwünschten Ereignisse wie Schmerzen, Ödeme, Hautblutung und Hautrisse werden bei der Durchführung einer Handoperation zwangsläufig eintreten und sind bei der partiellen Fasziektomie unvermeidbar.

Die Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Xiapex ist somit deutlich höher als die der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie.

4.3.2.3.3 Subgruppenanalysen

Wegen unzureichender Datenverfügbarkeit wurden für weitere Untersuchungen keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Falle stratifizierter Ergebnisdarstellung für beispielsweise einzelne Gelenke wurden die Ergebnisse entsprechend separat pro Endpunkt dargestellt und pro Subgruppe verglichen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Der medizinische Zusatznutzen von Xiapex wurde durch einen nicht adjustierten indirekten Vergleich in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet (Abschnitt 4.2.5.6 und 4.5.1). Basierend auf RCT wurden Daten beider Interventionen zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten deskriptiv gegenübergestellt (Abschnitt 4.3.2.1.3):

- Klinischer Erfolg
- Veränderung des Bewegungsradius
- Veränderung der Kontraktur
- Zufriedenheit der Patienten

- Unerwünschte Ereignisse

Darüber hinaus wurden alle verfügbaren Daten zur Rezidivrate und Sicherheit der Behandlung in weiteren Untersuchungen ausgewertet (Abschnitt 4.3.2.3.3). Dazu wurden zusätzlich Nicht-RCT in die Betrachtung eingeschlossen, auch um ein umfassenderes Bild der bei der partiellen Fasziektomie typischerweise auftretenden Ereignisse zu geben, obwohl die Evidenz solcher Untersuchungen geringer ist. Eine ausführliche Begründung dazu wird in Abschnitt 4.5.2 gegeben.

Klinischer Erfolg

Der Endpunkt „Klinischer Erfolg“ beschreibt die vollständige Wiederherstellung der Fingerstreckung auf mindestens $<5^\circ$ Restkontraktur. Nach der Xiapex-Behandlung wurde bei 76% der behandelten MP-Gelenke und 42,3% der behandelten PIP-Gelenke ein klinischer Erfolg erreicht. Insgesamt wurden 63,1% der Gelenke erfolgreich bis zu einer Streckung von $<5^\circ$ behandelt.

Für die partielle Fasziektomie sind nur beschränkt Daten zum Klinischen Erfolg verfügbar. Einzig Citron et al., 2005 beschreiben, dass 97,0% bzw. 95,7% der operierten Patienten eine „full correction at surgery“ nach entweder Z-Plastik oder Y-V-Plastik hatten. Zwar kann während der partiellen Fasziektomie durch vollständiges und großflächiges Entfernen aller betroffener Gewebsteile eine vollständige Streckung des Fingers erreicht werden, es ist jedoch davon auszugehen, dass mit Abklingen der Betäubung und mit Einsetzen des Schmerzempfindens und der Schwellung sowie anschließenden Narbenbildung der anfängliche Operationserfolg geschmälert wird, während die Ergebnisse für Xiapex 30 Tage nach Abschluss der Xiapex-Behandlung, also nach ausreichender Rekonvaleszenz erhoben wurden (Abschnitt 4.3.1.3.1).

Unter Berücksichtigung der beschränkten Aussagekraft des nicht adjustierten Vergleichs und der unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunktes ist der Zusatznutzen für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“ nicht quantifizierbar. Die Erhebung dieses Endpunktes nach partieller Fasziektomie bei Citron et al., 2005 erfolgt nicht wie bei Xiapex nach einer definierten Rekonvaleszenz, sondern während der Operation. Die genaue Operationalisierung geht aus den verfügbaren Informationen nicht hervor; wahrscheinlich dient die Messung der passiven Streckung eines anästhesierten Fingers der intraoperativen Entscheidung für weitere operative Möglichkeiten, die Fingerstreckung zu verbessern, durch beispielsweise eine Kapsulotomie oder Ausdehnung der Fasziektomie.

Veränderung des Bewegungsradius

Die Veränderung des Bewegungsradius nach Xiapex-Behandlung betrug $40,5^\circ$ im MP-Gelenk und $29,8^\circ$ im PIP-Gelenk. Die jeweiligen Ausgangswerte lagen bei $42,2^\circ$ bzw. $44,9^\circ$. Insgesamt verbesserte sich der Bewegungsradius nach einer Xiapex-Behandlung um $36,5^\circ$ bei einem mittleren Ausgangswert von $43,2^\circ$. Damit betrug der Bewegungsradius nach der Behandlung insgesamt $79,8^\circ$, d. h. $83,1^\circ$ im MP-Gelenk, $74,3^\circ$ im PIP-Gelenk und.

Ullah et al., 2009 berichten Ergebnisse zur Veränderung des Bewegungsradius nur für das PIP-Gelenk unabhängig von der Art der Fasziektomie. Vor der Behandlung betrug der mittlere Bewegungsradius aller Patienten [Min; Max] 34,6° [1-80°], nach der Behandlung 65° [2-98°]. Die Patienten hatten vor der Behandlung eine geringere Kontraktur im PIP-Gelenk als die in die Xiapex-Studien eingeschlossenen Patienten. Trotz Anwendung der sehr radikalen Dermofasziektomie bei 39 der 79 betrachteten Patienten und geringerer Ausgangskontraktur des PIP-Gelenks lag der Bewegungsradius nach partieller Fasziektomie mit 65° unter dem durch Xiapex erreichten Ergebnis mit 74,3° im PIP-Gelenk.

Angesichts der begrenzten Aussagekraft eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs ist für den Endpunkt „Veränderung des Bewegungsradius“ der Zusatznutzen von Xiapex gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht aussagekräftig zu bewerten. Es findet sich allerdings ein Anhaltspunkt auf die Gleichwertigkeit beider Behandlungen.

Veränderung der Kontraktur

Die relative Veränderung der Kontraktur durch die Xiapex-Behandlung lag bei 87,3% im MP-Gelenk, 66,3% im PIP-Gelenk und insgesamt bei 79,2%.

Van Rijssen et al., 2006 berichten eine relative Veränderung der Kontraktur 1 Woche nach partieller Fasziektomie von 83% im MP-Gelenk, 53% im PIP-Gelenk und insgesamt 73%. Nach 6 Wochen betrug die relative Veränderung der Kontraktur 87% im MP-Gelenk, 49% im PIP-Gelenk und insgesamt 79%. Die relative Veränderung der Kontraktur ist bei beiden Interventionen annähernd gleich.

Absolute betrachtet nahm die Kontraktur durch die Xiapex-Behandlung von durchschnittlich 50,7° vor der Behandlung auf durchschnittlich 13,0° nach der Behandlung ab.

Citron et al., 2005 berichten eine durchschnittliche postoperative Kontraktur von 56° bzw. 57°, die sich im Durchschnitt auf 25° bzw. 24° nach Y-V-Plastik bzw. Z-Plastik verbesserte. Bei annähernd gleichen Ausgangswerten kann durch die Xiapex-Injektion eine größere absolute Veränderung der Kontraktur erreicht werden als durch die partielle Fasziektomie. Zwar berichten Ullah et al., 2005 eine durchschnittliche Kontraktur von 6,3° im PIP-Gelenk, allerdings ist nichts über die Ausgangskontraktur bekannt, sodass keine Aussagen zur Veränderung der Kontraktur möglich sind.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisunsicherheit eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs und der Evidenzlage kann ein Anhaltspunkt dafür abgeleitet werden, dass Xiapex eine mindestens gleichartige Veränderung der Kontraktur wie die partielle Fasziektomie erreichen kann.

Zufriedenheit der Patienten

Van Rijssen et al., 2006 beschreiben die Erfassung der Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung über eine Fragebogen von 0 (nein/sehr negativ) bis 10 (ja/sehr positiv). Allerdings beschränkt sich die Darstellung der Ergebnisse zur Zufriedenheit auf Aussagen,

die keine Quantifizierung der Zufriedenheit der Patienten zulässt. Es liegen für den Endpunkt Zufriedenheit der Patienten keine Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor.

Unter Berücksichtigung der fehlenden Ergebnisse aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie kann der Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Zufriedenheit der Patienten nicht quantifiziert werden.

Unerwünschte Ereignisse

Im Gegensatz zu pharmazeutischen Interventionen unterliegt die Konzeption und Dokumentation einer chirurgischen Eingriffs keinen regulatorischen Standards. Das birgt die Schwierigkeit, dass sich die dokumentierte Sicherheit chirurgischer Verfahren nicht auf definierte und spezifizierte unerwünschten Ereignisse und deren Schwere sowie Dauer stützt, sondern im Ermessen des Operateurs Komplikationen erfasst werden, die vom zu erwartenden Spektrum der Ereignisse einer Operation abweichen. Zudem begrenzt sich der Erfassungszeitraum zumeist auf die Operationszeit sowie den postoperativen stationären Aufenthalt, in wenigen Fällen wird die Nachbeobachtung während der gesamten Rekonvaleszenz dokumentiert.

Eine Dokumentationspflicht besteht nach Meinung des Schrifttums bei Fasziektomie lediglich für das Auftreten einer Restkontraktur, Gefäßnervenverletzung, Weichteil- oder Lappennekrose, Transplantatverlust, Infektion, Operationserweiterung nach intraoperativen Gegebenheiten, Fingerverlust und unbefriedigendes funktionelles oder ästhetisches Ergebnis (Brenner und Rayan, 2003). Mangelnde Definitionen, Regulationen und Standards verzerren die Berichterstattung retrospektiv angelegter Studien und lassen kaum Auskünfte über Dauer und Schweregrad der Komplikationen zu. Die meisten aller chirurgischen Studien basieren auf archivierten Patientenakten, sodass Inkonsistenzen und spezifische Fragestellungen schwer zu spezifizieren sind.

Um die Sicherheit der zu vergleichenden Behandlungen umfassend darzulegen und abzubilden, wurden für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse sowohl RCT (Abschnitt 4.3.2.1.3.5) als auch weitere Studien geringerer Evidenz (Abschnitt 4.3.2.3.3.2) betrachtet.

Tabelle 4-140 fasst alle in der Literatur dokumentierten unerwünschten Ereignisse der partiellen Fasziektomie zusammen.

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse nach partieller Fasziektomie

Dokumentierte Komplikation	Inzidenz (%)	Quelle
Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS)	1,8-38,5	(Vigroux und Valentin, 1992) (Ullah et al., 2009, Shaw et al., 1996) (Coert et al., 2006) (Weinzweig et al., 1996) (Foucher et al., 1995) (Mavrogenis et al., 2009) (Citron und Nunez, 2005) (Citron und Nunez, 2005) (Sennwald, 1990) (Citron und Messina, 1998)
Schmerzen	2,4-20,4	(Mäkelä et al., 1991) (Cools und Verstreken, 1994) (Stahl und Calif, 2008) (Foucher et al., 1995)
Arterienverletzungen	0,8-10,2	(Sennwald, 1990) (Denkler, 2005) (Coert et al., 2006) (Kobus et al., 2007)
Hämatome	1,5-13,0	(Stahl und Calif, 2008) (Mäkelä et al., 1991) (Sennwald, 1990) (Misra et al., 2007) (Abe et al., 2004) (van Rijssen et al., 2006) (Denkler, 2005)
Nervenverletzungen	1,6-8,8	(Abe et al., 2004) (Sennwald, 1990, Ebskov et al., 1997) (Coert et al., 2006) (Citron und Nunez, 2005) (Weinzweig et al., 1996) (Vigroux und Valentin, 1992) (Mavrogenis et al., 2009) (Denkler, 2005) (Shaw et al., 1996) (Cools und Verstreken, 1994) (Citron und Nunez, 2005) (Misra et al., 2007) (Anwar et al., 2009) (Foucher et al., 1995) (van Rijssen et al., 2006) (Mäkelä et al., 1991)
Hautschäden	0,8-7,0	(Abe et al., 2004) (Coert et al., 2006) (Cools und Verstreken, 1994) (Vigroux und Valentin, 1992) (Ali et al., 2006) (Ullah et al., 2009) (Kobus et al., 2007)
Infektionen	1,0-15,1	(Mavrogenis et al., 2009) (Denkler, 2005) (Mäkelä et al., 1991) (Stahl und Calif, 2008) (Misra et al., 2007) (Weinzweig et al., 1996) (Ullah et al., 2009) (Cools und Verstreken, 1994) (Coert et al., 2006) (Ali et al., 2006) (Anwar et al., 2009) (van Rijssen et al., 2006) (Abe et al., 2004) (Sennwald, 1990)
Sehnenschäden	3,6	(Cools und Verstreken, 1994)
Neurapraxie	1,0-25,0	(Ullah et al., 2009) (van Rijssen et al., 2006) (Foucher et al., 1995) (Weinzweig et al., 1996) (Cools und Verstreken, 1994) (Sennwald, 1990)

CRPS (1,8–38,5% der Patienten), Empfindungsstörungen (1,0–25,0% der Patienten) und Schmerzen (2,4–20,44% der Patienten) sind die am häufigsten in Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dokumentierten Komplikationen. Alle dokumentierten Komplikationen sind als schwerwiegend einzustufen, da sie über den unvermeidbaren Bestandteil einer chirurgischen Intervention hinausgehen.

Im schlimmsten Fall führen peri- oder postoperative Komplikationen zum vollständigen Verlust des operierten Fingers. Bei 0,8–8,9% der Patienten musste aufgrund von Komplikationen wie Dysästhesie (Sennwald, 1990), Gefäßverletzung oder Misserfolg der Operation (Vigroux und Valentin, 1992, Coert et al., 2006) eine Fingeramputation durchgeführt werden.

Im Vergleich zu den bei partieller Fasziektomie dokumentierten Komplikationen wurden in Studien mit Xiapex nur wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Insgesamt erlitten 11 von 332 Patienten (3,3%) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Für 4 dieser 11 Patienten wurde seitens des Prüfarztes ein ursächlicher Zusammenhang mit Xiapex nicht ausgeschlossen (Tabelle 4-109).

Ein Patient (0,3%) erlitt ein CRPS, was zum Studienabbruch führte. Bei nur 2 weiteren Patienten führten unerwünschte Nebenwirkungen (Schwindel und Schmerzen an der Einstichstelle) zum vorzeitigen Studienabbruch (Tabelle 4-110).

Die am häufigsten (>25% der Patienten) nach einer Xiapex-Injektion dokumentierten unerwünschten Ereignisse sind in Tabelle 4-141 dargestellt. Diese Nebenwirkungen sind typische Begleiterscheinungen einer Injektion (European Medicines Agency, 2011).

Tabelle 4-141: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse nach Xiapex-Injektion

Häufigste*, therapiebezogen e unerwünschten Ereignisse	AUX-CC- 857	AUX-CC- 859	DUPY- 101 ^{&}	DUPY- 202	DUPY- 303	DUPY- 404	Gesamt
	N=204	N=45	N=18	N=23	N=23	N=19	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
periphere Ödeme	148 (72,5)	35 (77,8)	10 (55,56)	15 (65,2)	23 (100)	19 (100)	250 (75,3)
Alle	104 (51,0)	33 (43,3)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	139 (51,1)
Schmerzen der Injektionsstelle	66 (32,4)	17 (37,8)	2 (11,11)	1 (4,3)	23 (100,0)	19 (100)	128 (38,6)
Blutungen an der Injektionsstelle/ Hämorrhagie	76 (37,3)	19 (42,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	95 (32,2)
Ekchymose/ Hautblutung	51 (25,0)	19 (42,2)	0 (0,0)	9 (39,1)	12 (52,2)	15 (78,9)	106 (31,3)
Schmerzen in Extremitäten	63 (30,9)	22 (48,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	85 (28,8)
Schmerz-/ Druckempfind- lichkeit (Tenderness)	54 (26,5)	6 (13,3)	0 (0,0)	15 (65,2)	2 (8,7)	0 (0,0)	77 (26,1)

*->25% aller mit Xiapex behandelten Patienten

Bei einer Operation werden aufgrund des unterschiedlichen *Reportings* nicht alle auftretenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Man kann jedoch davon ausgehen, dass sie bei einer partiellen Fasziektomie zusätzlich zu den unten beschriebenen Komplikationen auftreten.

Die typischerweise peri- und postoperativ auftretenden Komplikationen „Infektionen“ (1,0–15,1%), „Arterien-“ (0,8–10,2%), und „Nervenverletzung“ (1,6–8,8%) wurden bei

Xiapex-Behandlung nicht beobachtet; das Auftreten von Schmerzen (2,4–20,4%), Hämatomen (1,3–13,0%), Hautschäden (0,8–9,2%) sowie Neurapraxie (0,4–25,0%) können durch die Behandlung mit Xiapex weitgehend vermieden werden und wurden nur in Einzelfällen beobachtet. Darüber hinaus wurden operationsassoziierte Probleme während der Rekonvaleszenz wie Wundheilung und Narbenbildung nach Xiapex-Injektion nicht beobachtet.

Auch das mögliche Auftreten von Sehnenrupturen nach partieller Fasziektomie (3,6%) wurde nach Xiapex-Injektion nur im Einzelfall beobachtet (0,7%).

Die mit den Komplikationen einer partiellen Fasziektomie vergleichbaren schweren Nebenwirkungen infolge der Xiapex-Behandlung liegen weit unter der für die Operation berichteten Rate postoperativer Komplikationen. Die Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Xiapex ist somit deutlich höher als die der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie.

Auf medizinischer Basis, d. h. unter Berücksichtigung der Invasivität der partiellen Fasziektomie, der damit zwangsläufig verursachten Gewebsschädigungen und ihrer einhergehenden Risiken und Komplikationen, lässt sich trotz der geringen Aussagekraft der Nachweise hinsichtlich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ ein Zusatznutzen von Xiapex ableiten.

Rezidivrate

In 2 RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der Endpunkt „Rezidivrate“ operationalisiert (Abschnitt 4.3.2.1.3.6); in der Regel werden jedoch über Jahre erhobene Daten in Form von Extensionsstudien oder *Follow-up*-Studien erhoben. Aus diesem Grund wurde eine separate Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex und Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie durchgeführt, die Daten zur Rezidivrate berichten (Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Alle Daten zur Rezidivrate – ungeachtet ob aus RCT oder Nicht-RCT wurden zusammen als weitere Untersuchung in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 dargestellt.

Nach 3 Jahren war in Studien mit Xiapex eine Rezidivrate von 34,8% zu beobachten, d. h. Patienten entwickelten eine erneute Kontraktur von $>20^\circ$. Für die partielle Fasziektomie berichtete Rezidivraten nach 2 bzw. 3 Jahren waren mit 21,7% (nach im Mittel 2,5 Jahren (Stahl und Calif, 2008) bzw. 38,9% (nach im Mittel 3,3 Jahren (Foucher et al., 1995) vergleichbar zu den in Studie AUX-CC-860 berichteten Raten. (Ullah et al., 2009) berichteten eine geringe Rate von 12,2% innerhalb von 3 Jahren, allerdings wurden hier Patienten mit einbezogen, die mittels Dermofasziektomie behandelt wurden, die nicht als Vergleichstherapie betrachtet wird. Der Beobachtungszeitraum war für Studien mit partieller Fasziektomie insgesamt länger (bis zu 22 Jahre) als für Studien mit Xiapex, jedoch trat ein Großteil der Rezidive innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre nach Operation auf.

Die Heterogenität der Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie resultiert aus der nicht einheitlichen Definition des betrachteten Endpunktes. Unter Berücksichtigung der geringen Aussagekraft der Nachweise und der Heterogenität des Ergebnisses bei Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der Zusatznutzen von Xiapex für den Endpunkt Rezidivrate nicht quantifizierbar.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Um die Aussagekraft der Nachweise in diesem Dossier bewerten zu können, muss noch einmal hervorgehoben werden, dass es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie um gänzlich unterschiedliche Behandlungsansätze handelt: Die in klinischen Studien protokollgemäß untersuchte medikamentöse Therapie mit Xiapex wird mit einem nicht-standardisierten chirurgischen Verfahren, der partiellen Fasziektomie, verglichen (Abschnitt 4.2.1 und auch Modul 3, Abschnitte 3.2.2 und 3.3.1).

Der Begriff „partielle Fasziektomie“ bezeichnet kein einheitliches Verfahren, wie es aus der Arzneimitteltherapie bekannt ist. Stattdessen handelt es sich um einen Sammelbegriff für eine Vielzahl variierender Operationsverfahren, deren einziges gemeinsames Merkmal die operative Entfernung von kontrakturverursachenden Collagensträngen und eines Teils der makroskopisch unauffälligen Aponeurose bei Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur ist. Zudem ist die Fasziektomie historisch gesehen ein alter Behandlungsansatz. Da sie sich bereits als Standardverfahren etablierte, bevor die Methodik der RCT als Goldstandard der klinischen Prüfung einer medizinischen Intervention entwickelt wurde, gibt es kaum RCT, die den patientenrelevanten Nutzen des Verfahrens untersuchen. Placebokontrollierte Studien erscheinen im Kontext eines etablierten chirurgischen Verfahrens ohne Alternativtherapie als ethisch nicht vertretbar (McCulloch et al., 2002) (Macklin, 1999). Zur Herstellung eines sinnvollen Näherungsvergleiches wurde die partielle Fasziektomie herangezogen. Dieses Vorgehen entspricht dem der chirurgischen Klinik und der wissenschaftlichen Literatur. Eine hinreichend homogene zweckmäßige Vergleichstherapie lässt sich hierdurch dennoch nicht abgrenzen.

Da die Bewertung chirurgischer Interventionen nicht immer definierten Regularien oder Standards folgt und die Qualität der verfügbaren Veröffentlichungen oft nur gering ist, da Ergebnisse nicht auf standardisierten RCT sondern zumeist auf retrospektiven Erhebungen basieren, ist das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie auf Endpunktebene hoch. Auch das IQWiG stellt für den Bereich der Chirurgie den Mangel an aussagekräftigen randomisierten Studien fest (Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). Das Einbeziehen nicht randomisierter Studien oder nicht vergleichender Studien in die Nutzenbewertung ist notwendig, um überhaupt Aussagen zum Stellenwert einer chirurgischen

therapeutischen Intervention zu machen. Solche Studien können allerdings wegen der ihnen immanenten höheren Ergebnisunsicherheit allenfalls Hinweise auf einen Nutzen liefern.

Alle Phase II/III Studien mit Xiapex (Studienübersicht in Abschnitt 4.3.1.1.1) wurden nach Absprache mit der amerikanischen, der deutschen und anderen europäischen Zulassungsbehörden gegen Placebo getestet (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2009) und erfüllen den Anspruch auf höchste Evidenz aus systematischer Forschung (Sackett et al., 1996). Die Verwendung von Placebo als Kontrollgruppe erlaubt ein verblindetes Studiendesign und einen identischen Behandlungsprozess der Patienten mit Injektionen und anschließender Streckung des betroffenen Fingers und ist somit die Basis für die Vermeidung systematischer Verzerrungen und insofern die Voraussetzung für valide Resultate. Es liegen keine direkten Vergleichsstudien für Xiapex gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie vor.

In diesem Dossier wurde der medizinische Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo basierend auf einer umfassenden Meta-Analyse aller klinischen Phase II/III RCT (Tabelle 4-8) dargelegt und damit die positive Risiko-Nutzen-Bewertung der Zulassungsbehörden auf höchster Evidenzstufe untermauert (European Medicines Agency, 2011). Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (Abschnitt 4.3.1.1.3).

Der Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo wurde in einer Meta-Analyse patientenrelevanter Endpunkte belegt und quantifiziert. Alle 5 in die Meta-Analyse eingeschlossenen Xiapex-Studien sind doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien und entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib.

Die verwendeten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Der Endpunkt „Klinischer Erfolg“ war primärer Endpunkt in den RCT mit Xiapex. Er beschreibt die nahezu vollständige Streckung des behandelten Gelenks (Rest-Streckdefizit zwischen 0 und 5°) und bildet somit den patientenrelevanten Erfolg der Behandlung ab (*Response*). Die Veränderung des Bewegungsumfanges (ROM) bildet die Verbesserung der Funktionalität des behandelten Fingers ab. Etablierte Messinstrumente zur Bewertung der Funktionalität der oberen Extremität, wie z. B. der Selbsteinschätzungsfragebogen DASH, sind laut Schrifttum wenig geeignet, Funktionalität und therapiebedingte Fortschritte bei Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur abzubilden. Der *Score* wies keine Korrelation zu Indikatoren des Schweregrads der Dupuytren'schen Kontraktur auf (Pfizer Ltd., 2010c, Hudak et al., 1996). Mangels validierter patientenberichteter Endpunkte in der Zielpopulation wurde die Verbesserung des Bewegungsumfanges zur Bewertung von Fortschritten in der Funktionalität verwendet. Um Aussagen über die Relevanz von Unterschieden auf Patientenebene (Vorher-Nachher-Vergleich) zu treffen, wurde eine MID hergeleitet, indem man die Veränderung des Bewegungsumfanges mit der Patientenzufriedenheit und damit mit einem patientenrelevanten Endpunkt verankerte (Pfizer Ltd., 2010c, Hudak et al., 1996). Der Nutzen von Xiapex wurde im Rahmen dieses Dokuments stets auch im Kontext der klinischen Relevanz betrachtet. Die Zahl der unerwünschten schwerwiegenden Nebenwirkungen mit den durch solche

Nebenwirkungen verursachten Studienabbrüchen steht für die Sicherheit und Verträglichkeit/Akzeptanz der Therapie.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist in den meisten Fällen niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2); bei allen Studien waren sowohl Patienten als auch Behandler verblindet. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Im Hinblick auf Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Xiapex anhand einer Meta-Analyse doppelblinder, randomisierter, placebokontrollierter Studien hohe Validität und Aussagekraft.

Die Unterlagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden sich von denen zum neuen Arzneimittel hinsichtlich Evidenzstufe, Homogenität und Aussagekraft. Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (Crean und Maguire, 2009) verdeutlichen zudem die Vielfalt der Durchführung, der Erfassung und der Dokumentation von chirurgischen Studien (Abschnitt 4.3.2.1.2). Selbst unter Berücksichtigung nur der wichtigsten Untergruppe, der partiellen Fasziektomie, unterscheiden sich die veröffentlichten Publikationen stark in der Evidenzstufe bzw. der Qualität der Studien. Es konnten nur 3 prospektiv randomisierte und wenige vergleichende chirurgische Studien identifiziert werden. Angesichts der historischen Entwicklung sind die meisten chirurgischen Studien retrospektive Betrachtungen spezifischer Fragestellungen und entsprechen damit der Evidenzstufe III/IV (Dias und Braybrooke, 2006) (McCulloch et al., 2002). Die Aussagekraft der chirurgischen Daten ist aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulationen, der nicht vereinheitlichten Endpunktdefinitionen und der unterschiedlichen Durchführung der einzelnen Prozeduren (Schnittführung, Versorgung, Nachbehandlung) sowie der Art und des Umfangs der berichteten Ergebnisse (Endpunkte bzw. Erfolgsparameter, Zeitpunkte, unerwünschte Ereignisse) als gering zu betrachten. Dies erschwert erheblich den qualitativen und quantitativen Vergleich, sowohl zwischen den einzelnen chirurgischen Studien als auch mit Xiapex, dem zu bewertenden Arzneimittel (Becker und Davis, 2010).

Im Bereich von operativen Verfahren sind placebokontrollierte Studien (unter Verwendung sogenannter *sham surgeries*) aufgrund ethischer Bedenken höchst umstritten und erscheinen im Fall der Dupuytren'schen Kontraktur nicht durchführbar, zumal der Prüfarzt, d. h. in diesem Fall der Chirurg, verpflichtet ist, die Risiken für Probanden bzw. Patienten, Schaden zu erleiden, möglichst gering zu halten (Macklin, 1999). Ein adjustierter indirekter Vergleich konnte nicht durchgeführt werden, da keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhanden sind, die für einen solchen geeignet wären.

Der nicht adjustierte indirekte Vergleich gilt als nicht adäquate Methodik im Rahmen der Nutzenbewertung, war aber angesichts der vorhandenen Datenlage die einzige Möglichkeit, Aussagen über den Stellenwert beider Interventionen machen zu können. Der durchgeführte nicht adjustierte indirekte Vergleich ist aufgrund des hohen Verzerrungspotentials bei Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eher zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzerrt. Da wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.2 dargelegt, das *File Drawer*-Problem, *Publication*

Bias und *Outcome Reporting Bias* höhere Behandlungseffekte für die zweckmäßige Vergleichstherapie erwarten lässt.

Daten zu patientenrelevanten Parametern, die die Wirksamkeit der Behandlung widerspiegeln, wurden deskriptiv anhand von 3 identifizierten RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Evidenzstufe IIb) (Citron und Nunez, 2005) (Ullah et al., 2009) (van Rijssen et al., 2006) den Daten zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex gegenübergestellt. Die Beschränkung auf RCT erfolgte, um eine den Xiapex-Studien entsprechende Qualität hinsichtlich der Strukturgleichheit zwischen den Vergleichsgruppen, der Studiendurchführung, der Bewertung der Therapieeffekte sowie der Berichterstattung (nach CONSORT-Statement) zu erreichen. RCT bilden allerdings nur einen kleinen Ausschnitt der Datenlage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partiellen Fasziektomie ab.

Um ein umfassenderes Bild, der Behandlungen zu erhalten, wurden zudem nicht randomisierte und retrospektive Studien berücksichtigt, die weitere Daten hinsichtlich der Sicherheit und Rezidiventwicklung der Behandlungen (Abschnitt 4.3.2.3) erfassen. Insbesondere zur langfristigen Wirksamkeit der betrachteten Intervention und dem Auftreten von Rezidiven können anhand der Datenlage aus RCT keine adäquaten Aussagen gemacht werden, da Sicherheits- und Langzeitparameter in der Regel nicht während der randomisierten kontrollierten Studienphase sondern in Form von offenen *Follow-up*- oder Extensionsstudien erhoben werden. Daten zur Sicherheit und Rezidivrate werden in Studien zur Operation nur sehr lückenhaft berichtet und unterliegen keiner konsistenten Definition. Das *Reporting* von Komplikationen der Operation unterliegt keinen regulatorischen Standards, wie sie bei Arzneimittelstudien üblich sind (Abschnitt 4.3.2.1.3.4). Unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA werden im Gegensatz zu medikamentösen Interventionen nur in Ausnahmefällen dokumentiert. Aus diesen Gründen sind valide quantitative Vergleiche hinsichtlich der Rezidivrate und Sicherheit der Behandlung nicht möglich. Eine Gegenüberstellung der Daten aus einer umfassenden Literaturrecherche ermöglicht jedoch eine qualitative Betrachtung der Interventionen. Zwar ist die Aussagekraft eines derartigen Vorgehens gering, erlaubt aber eine Einschätzung des Zusatznutzens hinsichtlich der betrachteten Endpunkte.

Zusammenfassend lässt sich die Aussagekraft der erbrachten Nachweise für den Zusatznutzen von Xiapex bedingt durch das Nicht-Vorhandensein direkt vergleichender Studien sowie geeigneter Studien, um indirekte Vergleiche durchführen zu können, als niedrig einstufen. Um überhaupt Aussagen zum Stellenwert der medikamentösen und der chirurgischen Intervention zu machen, bediente man sich eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs und damit einer Methodik, die im Kontext der Nutzenbewertung als nicht adäquat eingestuft wird. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der RCT zu Xiapex und der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte mit dem Ziel, die verfügbare Evidenz transparent darzustellen. Mittels des nicht adjustierten indirekten Vergleichs wurde festgestellt, dass es keine Hinweise oder Belege für eine Unterlegenheit von Xiapex gegenüber der partiellen Fasziektomie bezüglich Wirksamkeitsparameter gibt. Der Zusatznutzen von Xiapex wurde für sicherheitsrelevante Endpunkte insbesondere im studienübergreifenden Kontext quantifiziert.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des therapeutisch bedeutsamen Nutzens und Zusatznutzens von Xiapex bei der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur beruht auf wissenschaftlichen Untersuchungen von Endpunkten, die widerspiegeln, wie ein Patient sich fühlt und seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann. Bezogen auf die betrachtete Indikation spielen insbesondere die Funktionsfähigkeit der Finger bzw. der ganzen Hand die größte Rolle. Ziel einer jeden Behandlung in diesem Indikationsgebiet ist, die kontraktierten Finger zu lösen und den vollen Bewegungsumfang der Finger und die Funktionsfähigkeit der Hand wiederherzustellen.

Xiapex ist die erste und einzige medikamentöse Intervention im Indikationsgebiet, deren therapeutisch bedeutsamer Nutzen und Zusatznutzen im vorliegenden Dossier anhand patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie bewertet wurde.

Basierend auf der Charakteristika der betrachteten Indikation ergeben sich für die Dupuytren'sche Kontraktur folgende patientenrelevanten Endpunkte (Abschnitt 4.2.5.2):

- Klinischer Erfolg, d. h. die Wiederherstellung der nahezu vollständigen Streckung des betroffenen Fingers
- Veränderung des Bewegungsumfangs des betroffenen Fingers
- Veränderung der Kontraktur des betroffenen Fingers
- Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung
- unerwünschte Ereignisse infolge der Behandlung

Die Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Xiapex in diesem Dossier basieren auf einer Meta-Analyse aller verfügbaren randomisierten kontrollierten Phase II/III Studien. In Deutschland und auch weltweit gibt es bisher keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. Im Rahmen der Zulassung bezeichnete das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2009) eine direkte Vergleichsstudie als nicht-erbringbar und forderte, die klinischen Daten aus den RCT mit Xiapex im Kontext der derzeitigen Behandlungssituation darzulegen (Crean und Maguire, 2009).

Alle im klinischen Entwicklungsprogramm vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten RCT zum Nachweis der Wirksamkeit Sicherheit von Xiapex sind dementsprechend placebokontrolliert (Abschnitt 4.3.1.2). Fünf placebokontrollierte RCT mit erwachsenen Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur wurden in die umfassende Analyse der patientenrelevanten Endpunkte eingeschlossen, womit der medizinische Nutzen von Xiapex gemäß den Methoden und Strategien der evidenzbasierten Medizin auf der Grundlage der höchsten Evidenzstufe mit hoher Ergebnissicherheit nachgewiesen wurde (Abschnitt 4.3.1.3). Aus offensichtlichen medizinisch-ethischen und methodischen Gründen ist bei operativen Interventionen, also der partiellen Fasziektomie ein Vergleich gegen eine Placebo-Gruppe nicht durchführbar. Ein adjustierter indirekter Vergleich der Therapien über einen gemeinsamen Brückenkomparator ist wegen des Nicht-Vorhandenseins geeigneter Studien nicht möglich.

Um den Zusatznutzen einer Xiapex-Injektion gegenüber einem chirurgischen Eingriff darzustellen, wurde daher ein nicht adjustierter indirekter Vergleich vorgenommen, der die Ergebnisse und Datenlage in Relation zur Ergebnissicherheit beschreibend gegenüberstellt und so einen Überblick über die derzeitige Versorgungslage bei der Behandlung von Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur gibt. Bereits im Rahmen der Zulassung wurde aufgrund der Nicht-Erbringbarkeit einer direkten Vergleichsstudie gefordert, die klinischen Daten aus den RCT mit Xiapex im Kontext der derzeitigen Behandlungssituation darzulegen (Day 120 Q 12). In einem umfassenden Literatur-Review (Crean und Maguire, 2009) wurden Studien zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur identifiziert und die erhobenen Ergebnisse ungeachtet ihres Evidenzgrades deskriptiv dargestellt. Insgesamt wurden 48 Publikationen, die 46 Studien beschreiben, identifiziert. Die meisten Studien (88%) untersuchten Fasziektomie in einem Behandlungsarm; 66% davon die partielle Fasziektomie. Zur Vervollständigung und Platzierung der Daten im Kontext der momentanen

Behandlungssituation werden die im Dossier dargestellten Daten zusätzlich pro Endpunkt in Relation zum Literaturreview dargestellt und diskutiert.

Zusammenschau der Ergebnisse auf Ebene einzelner Endpunkte

1. Klinischer Erfolg

Die Meta-Analysen für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“, d. h. die Korrektur der Kontraktur auf weniger als 5°, zeigen sowohl nach der ersten als auch nach der letzten Injektion, einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Xiapex-Gruppe (verglichen mit Placebo). 45,1% der Patienten hatten bereits nach 1 Injektion einen klinischen Erfolg und erreichten eine volle Fingerstreckung; 63% der Patienten hatten nach der letzten Injektion eine volle Fingerstreckung. Die Erfolgsrate für das MP-Gelenk ist mit 52,7% besser als für das PIP-Gelenk mit 76,0%. Die Heterogenität der eingehenden Daten ist für beide Endpunkte gering ($I^2=9%$ bzw. 0%).

Nur 1 RCT mit partieller Fasziektomie beschrieb den klinischen Erfolg, gemessen als Full correction at surgery (Citron und Nunez, 2005). Von den insgesamt 79 eingeschlossenen Patienten wurde bei der Operation bei 76 Patienten eine volle Korrektur erreicht (97,0% der Z-Plastik Patienten und 95,7% der Y-V-Plastik Patienten).

In Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Erfolgsraten (Crean und Maguire, 2009) erscheint die von Citron et al., 2005 beschriebene Erfolgsrate für partielle Fasziektomie sehr hoch. Für das PIP-Gelenk werden 16–49% und für das MP-Gelenk 73–80% klinische Erfolgsrate angegeben. Zwar ist die Gesamterfolgsrate unmittelbar nach einem operativen Eingriff mit 61–97% zunächst sehr hoch, da sie perioperativ bzw. unmittelbar nach der Operation ermittelt wird und ggf. weitere individuell notwendige chirurgische Maßnahmen bis zum gewünschten Grad der Streckung durchgeführt werden (Crean und Maguire, 2009). Der tatsächliche Erfolg einer Operation stellt sich jedoch erst nach kompletter Wundheilung und Narbenbildung während einer Rekonvaleszenz von 6–8 Wochen ein. Das hat zur Folge, dass die passive Streckung wenige Wochen nach der Operation sinkt (Ullah et al., 2009). Im Falle der partiellen Fasziektomie wurden die besten Ergebnisse perioperativ bzw. unmittelbar nach der Operation ermittelt, während sie im Falle von Xiapex 30 Tage nach Injektion erhoben wurden.

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Klinischer Erfolg“, d. h. die volle Streckung der behandelten Gelenke, also die Heilung der Dupuytren'schen Kontraktur, kann ein therapeutischer Nutzen gegenüber der Nichtbehandlung bzw. der Scheinbehandlung mit Placebo nachgewiesen werden. Aufgrund der Aussagekraft der erbrachten Nachweise lässt sich hierfür ein Beleg ableiten. Die Gegenüberstellung der Daten aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist schwierig zu interpretieren, da die Erfolgsrate in der einzigen RCT, die diesen Endpunkt berichtet, zum Zeitpunkt der Operation (*at surgery*), also im anästhesierten Finger gemessen wurde. Aufgrund der mangelhaften Datenlage ist der Zusatznutzen für diesen Endpunkt auf Basis von RCT nicht quantifizierbar; in Relation zur

publizierten Datenlage ergibt sich ein Hinweis auf eine vergleichbare klinische Erfolgsrate, gemessen als vollständige Streckung des behandelten Gelenks.

2. Veränderung des Bewegungsumfangs

Für den Endpunkt Veränderung des Bewegungsradius (ROM) zeigt die Meta-Analyse einen deutlich signifikanten Unterschied zwischen den Xiapex- und Placebo-Patienten. Nach 1 Injektion haben die Xiapex-Patienten eine mittlere Verbesserung des Bewegungsumfangs von 28,3–38,8° im Vergleich zu den Placebo-Patienten mit 1,5–2,3°. Nach der letzten Injektion stellt sich bei den Xiapex-Behandelten eine mittlere Verbesserung von 35,4–36,7° ein im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit 4–7,6°. Der statistisch signifikante Gruppenunterschied für die Zielgröße „Veränderung des Bewegungsradius“ ist als klinisch relevant zu bewerten, da das Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz vollständig über der für den Gruppenunterschied hergeleiteten Irrelevanzgrenze (5,4°) liegt. Darüber hinaus liegt das Konfidenzintervall sogar über dem mittels ankerbasiertem Verfahren approximierten MID für den individuellen Vorher-Nachher-Vergleich (13,5°) und bedeutet somit nach dem IQWiG Methodenpapier 4.0 eine klinisch relevante Verbesserung (Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011).

Nur einer der RCT mit partieller Fasziektomie beschrieb die Veränderung des Bewegungsradius (Ullah et al., 2009). Von den insgesamt 40 eingeschlossenen Patienten wurde präoperativ ein Bewegungsradius von 34,6° und 3 Jahre postoperativ von 65° im PIP-Gelenk gemessen. Die sich daraus ergebende Differenz ist mit den Daten der Xiapex-Behandlung vergleichbar.

Durch den Literatur-Review wurden keine weiteren Daten zur Veränderung des Bewegungsumfangs nach partieller Fasziektomie identifiziert (Crean und Maguire, 2009).

3. Veränderung der Kontraktur

Die Meta-Analysen zum Zielparamester „Veränderung der Kontraktur“ (in Grad bzw. in Prozent) zeigen im Vergleich von Xiapex und Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Xiapex. Die Relevanz des vorliegenden Effekts bestätigte sich bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz. Nach der letzten Injektion betrug die totale Veränderung der Kontraktur 79,2% bzw. -40,0°. Differenziert nach MP- und PIP-Gelenk ergibt sich eine prozentuale Verbesserung von 87,3% bzw. 66,3% und eine absolute Verbesserung von -37,1° bzw. -46,9°.

In allen 3 RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Veränderung der Kontraktur dargestellt. Die mittlere prozentuale Verbesserung der Kontraktur lag postoperativ zwischen 73% nach 1 Woche und 79% nach 6 Wochen. Differenziert nach MP- und PIP-Gelenk ergibt sich eine prozentuale Verbesserung von 83% nach einer Woche und 87% nach 6 Wochen im MP-Gelenk und 53% nach einer Woche und 49% nach 6 Wochen im PIP-Gelenk (van Rijssen et al., 2006).

Die absolute Veränderung der Kontraktur lag bei -60° im MP-Gelenk und $30,7^\circ$ im PIP-Gelenk (Ullah et al., 2009); die Gesamtveränderung betrug -31° bei Y-V-Plastik Patienten und -33° bei Z-Plastik Patienten (Citron und Nunez, 2005).

In ihrem Review beschreiben Crean und Maguire eine prozentuale Gesamtverbesserung der Kontraktur von bis zu 76%; 87-97% im MP-Gelenk und 40-71% im PIP-Gelenk. Die absolute Veränderung beträgt $31-81^\circ$ und ist somit breit gestreut (Crean und Maguire, 2009).

Die prozentuale Verbesserung der Kontraktur nach der Xiapex-Behandlung liegt bei 79% für beide Gelenke (87% im MP-Gelenk und 66% im PIP-Gelenk) und somit im oberen Bereich der dokumentierten Ergebnisse zur partiellen Fasziektomie. Es kann davon ausgegangen werden, dass durch die Xiapex-Behandlung eine Verbesserung der Kontraktur mindestens im gleichen Ausmaß wie durch die partielle Fasziektomie erreicht werden kann. Wie nach operativer Intervention sind die mit Xiapex erzielten Ergebnisse für das MP-Gelenk (87%) besser als für das PIP-Gelenk (66%).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisunsicherheit eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs und der Evidenzlage kann ein Anhaltspunkt dafür abgeleitet werden, dass Xiapex eine gleichartige Veränderung der Kontraktur wie die partielle Fasziektomie erreichen kann.

4. Zufriedenheit der Patienten

Nach Beendigung der Xiapex- beziehungsweise der Placebo-Therapie wurden die Studienteilnehmer nach ihrer Einschätzung der Therapie gefragt. Hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Xiapex- und der Placebo-Intervention. Bei der Xiapex-Gruppe sind über 85% der Patienten sehr oder ziemlich zufrieden wohingegen bei der Placebo-Gruppe es ungefähr nur 30% sind. Die Meta-Analyse der beiden pivotalen Studien zum Zielparame-ter Patientenzufriedenheit (Anteil der Patienten, die ziemlich zufrieden oder sehr zufrieden mit der Therapie waren), erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Xiapex.

Die Belege für den medizinischen Nutzen und die Relevanz der Effekte bezüglich der obengenannten Zielvariablen gelten für Patientensubgruppen hinsichtlich des Gelenktyps und des Schweregrades der Kontraktur. Variierende Effekte für die einzelnen Gelenktypen basieren auf quantitativen, nicht aber auf qualitativen Interaktionen und sind gleichermaßen auch bei chirurgischen Interventionen zu beobachten.

Van Rijssen et al., 2006 beschreiben die Erfassung der Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung über eine Fragebogen von 0 (nein/sehr negativ) bis 10 (ja/sehr positiv). Allerdings beschränkt sich die Darstellung der Ergebnisse zur Zufriedenheit auf Aussagen, die keine Quantifizierung der Zufriedenheit der Patienten zulässt. Es liegen für den Endpunkt Zufriedenheit der Patienten keine Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor.

Unter Berücksichtigung der fehlenden Ergebnisse aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie kann der Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Zufriedenheit der Patienten nicht quantifiziert werden.

5. Unerwünschte Ereignisse

Die Zahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (11 Patienten) und die Zahl der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (3 Patienten) waren bei Patienten, die mit Xiapex behandelt wurden, sehr gering. Die Meta-Analysen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo. Es gibt keinen Nachweis für einen Schaden durch die Xiapex-Behandlung. Die Beweissicherheit dieses Nachweises ist als hoch zu betrachten.

Bezüglich der Sicherheit der partiellen Fasziektomie besteht eine Dokumentationspflicht lediglich für das Auftreten einer Restkontraktur, Gefäßnervenverletzung, Weichteil- oder Lappennekrose, Transplantatverlust, Infektion, Operationserweiterung nach intraoperativen Gegebenheiten, Fingerverlust und unbefriedigendes funktionelles oder ästhetisches Ergebnis (Brenner und Rayan, 2003).

Daher unterliegen die mit dem chirurgischen Eingriff auftretenden unerwünschten Ereignisse, die aus ärztlicher Sicht als selbstverständlicher Bestandteil dieser Methode zu erwarten sind, wie z. B. Wundschmerz und Vernarbung, keiner Dokumentationspflicht und werden deshalb im Gegensatz zur Behandlung mit Xiapex nicht erfasst. Somit werden in Studien zur Operation nur (vermeidbare) Komplikationen dokumentiert. Dies führt dazu, dass die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen bei Studien zur Operation höher anzusetzen ist, als die Komplikationsraten, die in Publikationen berichtet wird.

Während für Arzneimittel die Definition von Nebenwirkungen als „schädliche unbeabsichtigte Reaktionen“ infolge des „bestimmungsmäßigen Gebrauch eines Arzneimittels“ und deren Schwere durch das Arzneimittelgesetz (AMG) geregelt ist, gibt es keine gesetzlichen Grundlagen für Folgen der chirurgischen Intervention. Somit werden die generell durch die mechanischen Gewebsverletzung verursachten Schäden der Operation und sich daraus ergebende Körperreaktionen wie Schmerzen, Hämatombildung, Rötungen, Blutungen und Schwellung über einen teilweise nicht zu vernachlässigenden Zeitraum der Wundheilung, in der Regel nicht erfasst (Dias und Braybrooke, 2006). Auch die zu erwartenden Narbenbildungen mit einem dauerhaft veränderten Tast- und Temperaturempfinden der vernarbten Bereiche werden nicht dokumentiert, da sie einen nicht zu vermeidenden Bestandteil einer chirurgischen Intervention darstellen.

Die Tatsache, dass unerwünschte Ereignisse der Operation, unabhängig vom Schweregrad, in der Literatur nicht dokumentiert werden, wurde bereits im *European Public Assessment Report* (EPAR) (Abschnitt 3.6) festgehalten (European Medicines Agency, 2011). Die Einordnung nach Schweregrad, Häufigkeit und Dauer der dokumentierten Komplikationen unterliegt keiner gesetzlichen Grundlage und ist retrospektiv nicht mehr erbringbar. Da für unerwünschte Reaktionen und Komplikationen infolge eines chirurgischen Eingriffes keine einheitlichen medizinischen und regulatorischen Definitionen existieren, kann nur auf Basis der verfügbaren Datenlage verglichen und argumentiert werden.

In den vorliegenden RCT zur partiellen Fasziektomie waren Sensitivitätsstörungen (22,8–50,0%), Algodystrophie (2,5–3,0%) und Nervenverletzungen (1,8–6,5%) die am häufigsten dokumentierten Komplikationen. Einzig Citron et al., 2005 berichten die Rate aller dokumentierten Komplikationen mit 36,4% bei der Z-Plastik bzw. 21,7% bei der Y-V-Plastik.

Die Auswertung nicht randomisierter Studien gibt ein umfassenderes Bild der Sicherheit der partiellen Fasziektomie und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse (Abschnitt 4.3.2.3.3.2). CRPS (1,8–38,5% der Patienten) ist die am häufigsten dokumentierte Komplikation der partiellen Fasziektomie. Infolge operativ verursachter Verletzungen können Störungen des autonomen, sensiblen und motorischen Nervensystems an der Extremität ausgelöst werden. Die akuten Folgen reichen von Ödem, Störung der Hautdurchblutung und der Schweißsekretion sowie Schmerzen bis zu motorischen Symptomen, Tremor und verminderter Kraft. Ebenfalls häufig werden Empfindungsstörungen (3,6–25,0% der Patienten) und Schmerzen (2,4–20,4% der Patienten) dokumentiert. Vor allem das am häufigsten berichtete CRPS kann anhand des Symptom- und Verlaufsprofils als schwerwiegende Nebenwirkung betrachtet werden. Verursacht durch das operative Trauma kann sich bei gestörter Wundheilung ein chronisches CRPS der Gliedmaßen entwickeln, die motorische und sensorische Funktionsstörungen der Hand und Finger zur Folge haben. Im schlimmsten Falle einer Atrophie verlieren die betroffenen Finger bzw. die Hand vollständig ihre Funktion.

Crean und Maguire geben eine Komplikationsrate für einen operativen Eingriff von 18–37% an. Die am häufigsten dokumentierten unerwünschte Ereignisse sind Schmerz mit 2,4–48%, Neurapraxie mit 0,9–46% und Hämatome mit 0–25%. Daneben werden mit bis zu 26% Hautkomplikationen, jeweils 13% CRPS und Nervenverletzungen; bis 5% Infektionen und bis 1,9% Arterienverletzungen dokumentiert (Crean und Maguire, 2009).

Die meisten der operationsassoziierten Komplikationen und unerwünschten Ereignisse werden durch die methodisch völlig andersartige Behandlung mit Xiapex vermieden. Das häufig auftretende CRPS wurde nach Xiapex-Behandlung bei nur einem Patienten (0,1%) dokumentiert und führte zum Studienabbruch des Patienten. Lediglich 2 weitere Patienten brachen die Xiapex-Studien wegen Nebenwirkungen (Schmerzen an der Einstichstelle bzw. Schwindel) vorzeitig ab. Die sonst typischerweise peri- und postoperativ auftretenden Komplikationen wie Infektionen, Arterien- und Nervenverletzung wurden bei Xiapex-Behandlung nicht beobachtet; das Auftreten von Schmerzen, Hämatomen, Hautschäden sowie Neurapraxie können durch die Behandlung mit Xiapex weitgehend vermieden werden und wurden nur in Einzelfällen beobachtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Der Vergleich der empfundenen Schmerzen ist insofern schwierig, als dass im Rahmen der Xiapex-Studien Schmerzen explizit über einen Zeitraum von 30 Tagen erfasst und als solche dokumentiert wurden, während Schmerzen nach einer chirurgischen Intervention aufgrund der Gabe von Anästhetika nicht erfassbar sind und während der Rekonvaleszenz nicht dokumentiert werden. Die S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2009) kategorisiert die zu erwartenden postoperativen Schmerzen infolge

einer digito-palmaren Bruner Operation als „mittel bis hoch bei Beginn der Physiotherapie“. Für die partielle Fasziektomie wurden bei 2,4–20,4% der Patienten außergewöhnlich hohe Schmerzen oder Druckempfindlichkeit dokumentiert. Es ist allerdings davon auszugehen, dass eine umfassende Hand-Operation generell zu Schmerzen und Druckempfindlichkeit an den betroffenen Fingern über den gesamten Zeitraum der Wundheilung führt (Dias und Braybrooke, 2006). Schwerwiegende Schmerzen wurden nach Xiapex-Behandlung lediglich bei einem Patienten (0,3%) festgestellt. Bei diesem Patienten führten Schmerzen an der Einstichstelle zum Studienabbruch.

Insgesamt wurden in den RCT mit Xiapex nur wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet: 7 von 204 Patienten (3,4%) in Studie AUX-CC-857, 1 von 45 (2,2%) bzw. 23 Patienten (4,3%) in den Studien AUX-CC-859 und DUPY-202 und 2 von 23 Patienten (8,7%) in Studie DUPY-303) erlitten Ereignisse wie z. B. wie Sehnenrupturen, Bandverletzungen oder CRPS. Nur für 4 dieser Ereignisse bestand ein wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation. Dies waren 3 Fälle von Sehnenruptur (0,7%) und eine Verletzung des Streckapparats (0,1%). Alle diese schwerwiegenden Nebenwirkungen traten bei der Behandlung von Strängen im Zusammenhang mit PIP-Gelenk-Kontrakturen des 5. Fingers auf (Pfizer Ltd., 2010e). Darüber hinaus kam es zu jeweils einem Fall von Sehnenentzündung, CRPS und sensorischer Anomalie in der behandelten Hand. Andere Ereignisse bzw. Komplikationen der partiellen Fasziektomie, wie z. B. Arterienverletzungen, Hämatome oder Infektionen, traten in Studien mit Xiapex nicht auf. Nach Auftreten von 2 Sehnenrupturen (nach insgesamt 734 Injektionen) wurden die Prüfpläne geändert und alle Prüfarzte in der überarbeiteten Injektionstechnik geschult. Nach dieser Schulung trat nur noch eine Sehnenruptur bei insgesamt 1896 weiteren Xiapex-Injektionen auf (European Medicines Agency, 2011, Pfizer Ltd., 2010d).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur mit Xiapex durch das typische, mit einer Injektion verbundene Profil an unerwünschten Ereignissen gekennzeichnet ist. Das umfasst vor allem Schmerzen an der Einstichstelle, Ödembildung, Schmerz- und Druckempfindlichkeit an der Einstichstelle und kleine Blutungen. Diese Nebenwirkungen beschränken sich in der Regel auf wenige Tage nach der Injektion und den behandelten Finger. Dem gegenüber stehen die Folgen, z. B. Vernarbungen und Wundschmerz, generelle Risiken und Nebenwirkungen sowie spezifische Komplikationen einer komplexen Operation der Finger und betroffenen Hand. Die häufigsten postoperativen Komplikationen wie Infektionen, Nerven- und Arterienverletzungen, CRPS sowie generelle operationsassoziierte und zwingend auftretende unerwünschte Wirkungen können durch eine Xiapex-Behandlung vermieden werden.

Auch ohne die zusätzlichen Risiken, die ein chirurgischer Eingriff im Vergleich zur Xiapex-Injektion durch die Anästhesie und das Infektionsrisiko birgt (Perimed, 2008) und Modul 3, Abschnitt 3.2.2), und ohne die lange Rekonvaleszenz nach einer Operation mit aufwändigen Rehabilitationsmaßnahmen zu berücksichtigen, ist die Sicherheit von Xiapex, gemessen an ernsthaften Komplikationen, Risiken und unerwünschten Ereignissen somit deutlich höher als die der partiellen Fasziektomie.

Durch die Vermeidung zum Teil schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Minimierung der mit der Operation verbundenen Risiken und Komplikationen weist die Injektion von Xiapex einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie auf. Die Wahrscheinlichkeit dieses Zusatznutzens ist trotz der geringen Evidenz als hoch einzustufen, da sich dieser Effekt rein durch die Methodik und Invasivität der Interventionen ergibt. Die Injektion einer Collagenase ist *per se* mit weniger Risiken und potentiellen unerwünschten Ereignissen verbunden, als die umfassende operative Entfernung von Gewebe aus dem Finger und der Innenhand unter Lokal- oder Vollnarkose (Perimed, 2008).

Zusatznutzen von Xiapex gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie

Die Behandlung mit Xiapex stellt eine medizinische Innovation dar, da sie die einzige wirksame medikamentöse Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur darstellt.

Momentan stellt die chirurgische Korrektur unter Vollnarkose, Armplexus- oder Lokalanästhesie mit allen damit verbundenen zwingend eintretenden unerwünschten Wirkungen und Risiken die einzig verfügbare wirksame Behandlungsoption dar und hat sich als Standardverfahren etabliert (Dias et al., 2011) (Brenner und Rayan, 2003) (Loos et al., 2007). Allgemeine Risiken sind dabei assoziiert mit dem Anästhesieverfahren (lokal als Armplexusanästhesie oder Vollnarkose) und den unvermeidlichen Gewebsschädigungen eines jeden operativen Eingriffs. Die anschließende Wundheilung und Vernarbung dauert im Mittel 6-8 Wochen und bedarf physiotherapeutischer Maßnahmen zur Wiederherstellung der Finger- bzw. Handfunktion (Krüger-Sayn et al., 1998, Mäkelä et al., 1991). Insbesondere im Bereich der Finger und Innenhand ist die Entwicklung von Narbengewebe kritisch und benötigt besondere Pflege durch Salben, Massagen, Kompressionshandschuhe oder Ultraschallanwendungen, da Narbengewebe zum einen eine veränderte Sensitivität und Empfindlichkeit entwickelt und zum anderen eine erneute Krümmung der Finger verursachen kann. Für rezidierte mehrfach operierte Finger gilt das umso mehr, da jeder Eingriff mehr Vernarbungen verursacht, was zu völligen Empfindungsstörungen, Durchblutungsstörungen und im schlimmsten Fall zu Amputation führen kann. Zudem fördert eine Operation durch Traumatisierung Entzündungs- und Proliferationsprozesse und kann so das Auftreten eines CRPS und das Fortschreiten der Dupuytren'schen Erkrankung begünstigen (Lanzetta und Morrison, 1996, Thurston, 2003). Das Operationstrauma kann die Erkrankung sogar verschlimmern (Sennwald, 1990).

Die Einführung einer medikamentösen Behandlungsoption für Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur stellt daher einen erheblichen Zusatznutzen dar, da mit dieser nicht-invasiven Therapie die Durchführung einer Operation und die damit assoziierten Risiken, Komplikationen und Einschränkungen vermieden werden kann. Insbesondere für Patienten für die aufgrund von Kontraindikationen oder aufgrund der Risiken und Komplikationen eine partielle Fasziektomie nicht in Frage kommt, stellt die Verfügbarkeit einer nicht-operativen Therapieoption einen erheblichen Zusatznutzen dar.

Der Zusatznutzen von Xiapex in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien oder Studien, die einen indirekten Vergleich zulassen, sowie aufgrund der methodischen Unterschiede nur deskriptiv dargestellt werden (Abschnitt 4.5.1). Die Zusammenschau der Ergebnisse auf Endpunktebene vermittelt dennoch einen Überblick über die Wirksamkeit der Intervention, das heißt über die Wiederherstellung der Fingerstreckung und Fingerbeweglichkeit. In Relation zur Krankheitsschwere und der damit einhergehenden Funktionseinschränkungen (Modul 3, Abschnitt 3.2.2) kann mit der Injektion von Xiapex ein vergleichbarer Behandlungserfolg wie durch die operative Entfernung des betroffenen Gewebes durch partielle Fasziektomie erreicht werden. Die Injektion der Collagenase-Mischung bewirkt auf eine methodisch völlig andere Art und Weise durch den enzymatischen Verdau des Kontrakturstranges eine Wiederherstellung der Fingerstreckung (Klinischer Erfolg) und Fingerbeweglichkeit (Veränderung des Bewegungsumfanges und Veränderung der Kontraktur), die mit der partiellen Fasziektomie vergleichbar ist.

Diese Behandlungserfolge lassen sich durch die pharmakologische Wirkung der Collagenase erreichen, ohne einen operativen Eingriff durchzuführen. Durch die Injektion von Xiapex lassen sich die generell mit einer Operation und Anästhesie verbundenen Risiken und Komplikationen sowie mögliche Spätfolgen (z. B. Vernarbung, Sensibilitäts- und Funktionsveränderung) und die langwierige Rekonvaleszenz reduzieren bzw. ganz vermeiden.

Die Rate schwerer unerwünschter Nebenwirkungen einer Xiapex-Behandlung liegt insgesamt weit unter der für die Operation berichteten Rate postoperativer Komplikationen. Die typischerweise mit einer partiellen Fasziektomie assoziierten Komplikationen wie Arterien- oder Nervenverletzungen, Hautverletzungen/Hautnekrosen sowie Hämatombildung und Infektionen treten unter Xiapex-Behandlung nicht auf. Darüber hinaus wurden operationsassoziierte Probleme während der Rekonvaleszenz wie Wundheilung, Narbenbildung und Neurapraxie nach Xiapex-Injektion nicht beobachtet. Die Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Xiapex ist somit deutlich höher als die der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der partiellen Fasziektomie.

Wie die ersten Erfolgsraten einer Versorgungsstudie zeigen (Modul 3, Abschnitt 3.3.1) (Mackowiak, 2010), ist davon auszugehen, dass sich die Studienergebnisse von Xiapex mit einer hohen Wahrscheinlichkeit in der klinischen Praxis steigern lassen.

Die Kriterien für einen chirurgischen Eingriff bei Dupuytren'scher Kontraktur sind eine *fixed flexion contracture* von mehr als 30° für MP-Gelenke und mehr als 15° für PIP-Gelenke. Hinsichtlich dieser Kriterien war in den pivotalen Studien nach Xiapex-Behandlung bei 85.6% der Patienten mit primärer Erkrankung des MP-Gelenks und bei 75.2% der Patienten mit primärer Erkrankung des PIP-Gelenks ein chirurgischer Eingriff nicht mehr indiziert (Pfizer Ltd., 2010b).

Patienten, die aufgrund eines Rezidivs erneut einer Operation unterzogen werden, haben aufgrund der Narbenbildung und der anatomischen Verformung aus dem vorherigen Eingriff eine höhere Wahrscheinlichkeit auf neurovaskuläre Komplikationen (Denkler, 2010). Bei Händen, die mehrfach wegen Dupuytren'scher Kontraktur operiert wurden, kann es in seltenen Fällen dazu kommen, dass ein stark kontraktierter Finger nach seiner Korrektur nicht

mehr ausreichend durchblutet wird und aus diesem Grund amputiert werden muss (Perimed, 2008).

Obwohl sich die operativen Komplikationen aufgrund fehlender einheitlicher Dokumentations- und Definitionsgrundlagen nicht umfassend quantifizieren und klassifizieren lassen, wird durch die verfügbare Datenlage deutlich, dass die chirurgisch bedingten Folgen der Gewebsschädigung, wie Narben, Tast- und Empfindungsveränderung und Komplikationen, insbesondere CRPS, Infektionen sowie Arterien- und Nervenverletzungen durch den innovativen medikamentösen Wirkmechanismus von Xiapex ganz vermieden oder auf ein Minimum reduziert werden können.

Die Injektion mit Xiapex bietet daher gegenüber der Fasziektomie einen erheblichen patientenrelevanten Zusatznutzen im Sinne einer nachhaltigen und gegenüber der chirurgischen Behandlung nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Verbesserung des therapielevanten Nutzens liegt in der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nach §23 Absatz 1 VerfO des G-BA (4. Kapitel) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010). Die Verringerung von Nebenwirkungen weist insbesondere qualitativ (auf den Schweregrad der Nebenwirkungen bezogen) ein therapeutisch relevantes Ausmaß auf. Die Behandlung mit Xiapex bedeutet geringere Nebenwirkungen für Patienten, weil die Belastungen und Risiken, insbesondere Narbenbildung, Infektionen und Wundschmerz, die mit einer Operation einhergehen, vermieden werden können. Allein dieser Sachverhalt ist für den Patienten relevant und stellt einen erheblichen Zusatznutzen dar.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Bewertung des Zusatznutzens von Xiapex basiert auf der Gegenüberstellung des existierenden Wissens zu beiden Interventionen sowie auf einem nicht adjustierten indirekten Vergleich. Studien, die einen aussagekräftigeren Vergleich hätten ermöglichen können, nämlich einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich, sind nicht vorhanden. Die gewählte Methodik stellt somit die einzige Möglichkeit dar, Aussagen über den Stellenwert beider Interventionen zu machen.

Zwar weisen die Nachweise für den Zusatznutzen von Xiapex gegenüber der partiellen Fasziektomie aufgrund der beschriebenen Unzulänglichkeiten der gewählten Methodik eine geringe Beweissicherheit auf, aus der sich nur Anhaltspunkte ableiten lassen. Dennoch macht wie im Folgenden beschrieben die Richtung der zu erwartenden Verzerrungen und insbesondere das Ausmaß des durch Xiapex zu erwartenden medizinischen Nutzens sowie die studienübergreifende Evidenz einen patientenrelevanten Zusatznutzen durch Xiapex wahrscheinlich.

Die geringe Zahl an RCT zur partiellen Fasziektomie sowie die geringere interne und externe Validität dieser offenen und meist monozentrischer Studien, die oft unter Autorenschaft oder Co-Autorenschaft des Chirurgen veröffentlicht werden, lassen hinsichtlich der Evidenz zur partiellen Fasziektomie Verzerrungen zugunsten dieser Therapie vermuten (*File-drawer Problem, Publication Bias, Reporting Bias*).

Dagegen sind die Studien zu Xiapex doppelblinde RCT und entsprechen damit dem Gold Standard der klinischen Forschung. Sowohl ihre Durchführung als auch ihre Analyse waren angemessen und genügten allen Ansprüchen.

Bezüglich der klinisch erhobenen patientenrelevanten Endpunkte zur Wirksamkeit lassen sich unter Berücksichtigung der geringen Aussagekraft eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs sowie divergierender Operationalisierungen der Endpunkte zumindest Anhaltspunkte für eine Nicht-Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Xiapex-Behandlung zur Operation ableiten.

Bezüglich sicherheitsrelevanter Endpunkte ist die Aussagekraft zwar wegen der unterschiedlichen Art der Erhebung und Berichterstattung dieser Endpunkte eingeschränkt (standardisierte Erhebung von unerwünschten Ereignissen gegenüber selektiert berichteter Komplikationen), allerdings lässt der qualitative Unterschied zwischen unerwünschten Nebenwirkungen im Rahmen eines RCT auf der einen Seite und Komplikationen eines chirurgischen Eingriffs auf der anderen Seite belegsichere Schlussfolgerungen über das Ausmaß eines Zusatznutzens zu. Auch für sicherheitsrelevante Endpunkte ist eher eine Verzerrung der Nachweise zugunsten der Operation zu erwarten (*File-drawer Problem, Publication Bias, Reporting Bias*).

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

Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen

Die Meta-Analysen ergaben keine „relevanten“ Interaktionen, die als Hinweis für einen therapeutischen Zusatznutzen für eine bestimmte Patientengruppe gewertet werden kann.

Der Vergleich der Subgruppen hinsichtlich des Schweregrades der Kontraktur des behandelten Gelenks (leicht gegenüber schwer) ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied des Therapieeffektes zwischen den Subgruppen (zum Signifikanzniveau von 0,2; Interaktionstest). Bei fast allen Endpunkten zeigt sich jedoch, dass der klinische Effekt im MP-Gelenk größer ist als im PIP-Gelenk (analog zur chirurgischen Behandlung). Die Meta-Analysen getrennt für das MP-Gelenk und das PIP-Gelenk zeigten jedoch statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Xiapex gegenüber Placebo für beide Gelenke, d. h. die Richtung des Behandlungseffekts war für beide Gelenke gleich und lediglich die Größe des in allen Subgruppen als statistisch signifikant und klinisch relevant (Test verschobener Nullhypothese, Hedges' g) nachgewiesenen Effekts variierte (quantitative Interaktion).

Nach der Durchführung der Meta-Analysen lässt sich neben der Zielpopulation keine zusätzliche Patientengruppe identifizieren, die einen besonderen therapeutischen Zusatznutzen aufweist. Die Meta-Analysen belegen den Nutzen von Xiapex im gesamten zugelassenen Patientenpool der Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur.

Die Schwere der Dupuytren'schen Kontraktur kann mithilfe verschiedener Klassifikationssysteme in Stadien eingeteilt werden. Die bekanntesten Klassifikationen teilen Patienten hinsichtlich der Gesamtkontraktur eines betroffenen Fingers in Krankheitsstadien ein (Tubiana und Iselin) darüber hinaus gibt eine Vielzahl weiterer Klassifikationssysteme, die neben der Kontraktur auch die Funktionsfähigkeit der Hand als Maß der Schwere der Erkrankung berücksichtigen. In den klinischen Studien mit Xiapex wurde eine modifizierte Tubiana-Einteilung zur Bemessung der Schwere der Erkrankung verwendet, d. h. die Gesamtkontraktur eines Fingers berechnet aus den Einzelkontrakturen des PIP- und des MP-Gelenks. Im Gegensatz zur klassischen Tubiana-Einteilung wurde die Kontraktur des DIP-Gelenks nicht gemessen. Um Unterschiede hinsichtlich des Tubiana-Stadiums zu identifizieren, wurden Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Klinischer Erfolg“ (vollständige Streckung) und „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) durchgeführt.

In der gesamten Literatur (Abschnitt 4.3.2.1.1.2) konnte nur eine einzige Publikation identifiziert werden, deren Ergebnisse für zumindest einen Endpunkt nach Subgruppen gemäß Tubiana dargestellt waren. Van Rijssen et al., 2006 haben in Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur das postoperative TPED, also die passive Restkontraktur in Anhängigkeit von der präoperativen Schwere der Erkrankung nach Tubiana analysiert und gegen den Erfolg der im Indikationsgebiet alternativ verwendeten perkutanen Nadelfasziotomie verglichen:

Veränderung des TPED [%]	n	Partielle Fasziektomie	n	Perkutane Nadelfasziotomie
Tubiana Stadium I	29	82±33	28	71±45
Tubiana Stadium II	32	78±22	38	67±26
Tubiana Stadium III	11	75±17	16	46±15
Tubiana Stadium IV	4	79±27	6	47±8

TPED=total passive extension deficit

Über alle Stadien hinweg schneidet die partielle Fasziektomie besser ab, wobei für das Stadium IV aufgrund der geringen Patientenzahlen kaum Aussagen getroffen werden können.

Um Unterschiede der prozentualen Veränderung der Kontraktur nach Xiapex-Behandlung hinsichtlich der Schwere der Erkrankung zu identifizieren, wurden Subgruppenanalysen nach Tubiana-Stadium durchgeführt (Abschnitt 4.3.1.3.2.17).

Veränderung der Kontraktur [%]	Xiapex (N=248)		Placebo (N=124)	
	n	Mittelwert±SD	n	Mittelwert±SD
Tubiana Stadium I	73	86.3±33.73	45	15.1±39.31
Tubiana Stadium II	126	73.2±31.31	56	7.0±23.30
Tubiana Stadium III	33	80.5±27.79	21	4.8±22.85
Tubiana Stadium IV	16	68.0±32.64	2	0.0±0.0

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

In der qualitativen Gegenüberstellung zeigt sich für alle Interventionen ein Trend zu einem besseren Behandlungserfolg gemessen an der prozentualen Veränderung der Kontraktur in niedrigeren Krankheitsstadien. Das bestätigt den in der Literatur berichteten besseren Therapieerfolge bei geringerer Krankheitsschwere (Crean und Maguire, 2009). Die Gegenüberstellung gibt einen Hinweis auf die Gleichwertigkeit der Interventionen unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Es gibt keinen Hinweis auf einen Unterschied des Behandlungserfolgs in Abhängigkeit der Tubiana-Einteilung zwischen den Interventionen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-142: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur	erheblicher Zusatznutzen

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-143: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils

für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Xiapex ist die erste medikamentöse Therapieoption zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang. Die Datenlage von Xiapex stützt sich gemäß den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin auf Ergebnisse aus verblindeten RCT. Im Rahmen eines *Scientific Advice Meetings* mit dem BfArM wurde als derzeitiger Behandlungsstandard im Indikationsgebiet die Operation benannt. Eine aktivkontrollierte direkte Vergleichsstudie gegen den nicht medikamentösen Behandlungsstandard Operation wurde jedoch als nicht durchführbar erachtet (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2009). In Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden wurde das klinische Entwicklungsprogramm von Xiapex auf RCT mit Placebo als Kontrollarm gewählt. Der Einsatz einer Placebo-Gruppe erlaubt ein doppelblindes Studiendesign und damit die Minimierung systematischer Verzerrungen als Basis valider klinischer Studienergebnisse für den validen Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit des untersuchten Medikaments und verstärkt die Ergebnissicherheit.

Um die Collagenase-Injektion dennoch im Kontext verfügbarer chirurgischer Interventionen zu platzieren, wurde im Rahmen der Zulassung in Abstimmung mit dem BfArM ein umfassender Literaturreview durchgeführt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2009) (Crean und Maguire, 2009).

Im Rahmen der Nutzenbewertung soll die medikamentöse Injektion von Xiapex zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur nun mit der zweckmäßigen Vergleichsintervention im Indikationsgebiet verglichen werden. Eine umfassende Literaturrecherche (Abschnitt 4.3.2.1.1.3) sowie eine Studienregistersuche (Abschnitt 4.3.2.1.1.3) identifizierte keine weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel als die vom pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführten placebokontrollierten RCT. Aus diesem Grund ist ein Vergleich mit der nicht medikamentösen Vergleichsintervention nur indirekt möglich.

Die in der Indikation Dupuytren'sche Kontraktur als Standardtherapie zum Einsatz gebrachte chirurgische partielle Fasziektomie stellt einen strukturell und methodisch unterschiedlichen Behandlungsansatz dar. Im Rahmen der Literaturrecherche und der Studienregistersuche konnten erwartungsgemäß keine placebokontrollierten RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden (McCulloch et al., 2002). In Einzelfällen werden randomisiert verschiedene Operationstechniken miteinander verglichen und geben Hinweise auf die Wirksamkeit und Sicherheit der jeweils untersuchten chirurgischen Verfahren, z. B. der Vergleich verschiedener Schnitt- und Nähtechniken (Ullah et al., 2009) (Citron und Nunez, 2005) oder Fasziektomie versus Fasziotomie (van Rijssen et al., 2006).

Ein adjustierter indirekter Vergleich, d. h. der Vergleich beider Behandlungsalternativen in Relation zu einer gemeinsamen Kontrollgruppe, konnte zum Nachweis des Zusatznutzens von Xiapex gegenüber der Fasziektomie bei der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur nicht herangezogen werden, da keine randomisierten Studien vorliegen, in denen die partielle

Fasziektomie mit Placebo, eine sogenannte „*sham surgery*“, verglichen wird (Abschnitt 4.3.2.1.1.3), was vor allem durch die historische Etablierung der Operation als Standardbehandlung herrührt, die keinem regulatorischen Zulassungsprozess unterliegt (McCulloch et al., 2002). Chirurgische Verfahren etablierten sich vor Einführung randomisierter Studien zu Standardverfahren für spezifische Indikationen; die nachträgliche Validierung einer wirksamen Methode auf Basis von RCT erscheint im chirurgischen Bereich vor allem für Indikationen ohne Behandlungsalternative unethisch (McCulloch et al., 2002). Insgesamt werden in führenden chirurgischen Journalen lediglich 3,4% randomisierte Studien erfasst (Wente et al., 2003); nur 24% aller chirurgischen Publikationen basieren auf randomisierten Studien (Kingston et al., 2001). Innerhalb der Studien werden keine einheitlichen Kriterien und Definitionen für durchgeführte Prozeduren, Messmethoden und Endpunkte verwendet oder beschrieben (McCulloch et al., 2002).

Da keiner der RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund offensichtlicher medizinisch-ethischer Gründe placebokontrolliert ist, kann kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden; es können lediglich die jeweiligen Daten des Fasziektomie-Behandlungsarmes deskriptiv dargestellt und den Daten der Xiapex-RCT gegenübergestellt werden. Um Aussagen zum Zusatznutzen von Xiapex gegenüber der partiellen Fasziektomie treffen zu können, wurde eine deskriptive Gegenüberstellung der Resultate aus den RCT mit Xiapex und der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt. Dafür wurde die Evidenz aus den placebokontrollierten Xiapex RCT der best verfügbaren Evidenz aus Studien zur partiellen Fasziektomie gegenübergestellt (Abschnitt 4.3.2.1.1, 4.3.2.1.2 und 4.3.2.1.3).

Begründung, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens eignen

Die im vorliegenden Dossier betrachteten Interventionen beschreiben 2 methodisch grundsätzlich unterschiedliche Verfahren zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. Zum momentanen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse stehen jedoch keine anderen wirksamen Therapien zur Verfügung (Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Die Verfahrensordnung des G-BA sieht für die Nutzenbewertung grundsätzlich auch Vergleiche zwischen medikamentösen und nicht-medikamentösen Interventionen vor. Praktisch jedoch ist die Umsetzung eines solchen Vergleiches innerhalb der Strukturvorgaben des Dossiers, insbesondere in diesem konkreten Fall aufgrund der grundsätzlichen Unterschiedlichkeit und Nichtvergleichbarkeit einer medikamentösen und nicht-medikamentösen Intervention, der Divergenz der Therapiebewertungen, sowie der Abweichungen der Evidenzgrade der verfügbaren Studien mit evidenzbasierter Methodik aus oben genannten Gründen nicht erbringbar. Dennoch wurde anhand der best verfügbaren Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibend eine Gegenüberstellung der Ergebnisse versucht, in dem Wissen, einen adjustierten Vergleich nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin nicht erbringen zu können.

Für die deskriptive Darstellung aller verfügbarer RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Eindruck der Studien- und Evidenzlage sowie der Versorgungssituation in Deutschland gegeben werden. Das ermöglicht, unabhängig von evidenzbasierten Methoden,

eine Einschätzung des Nutzens beider Interventionen und die Abschätzung des patientenrelevanten Zusatznutzens.

Die ausgewählten Studien spiegeln die verfügbare Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf dem für operative Interventionen best verfügbaren Evidenzniveau wider. Sie eignen sich daher am besten, den Nutzen der Vergleichsintervention mit hoher Ergebnissicherheit darzustellen. Die nach wissenschaftlichen Kriterien und Methoden der evidenzbasierten Medizin erarbeiteten Ergebnisse liefern einen evidenzbasierten Nachweis zum Nutzen der in der Indikation etablierten Standardtherapie und bilden die derzeitige Patientenversorgungssituation ab.

Durch die rein deskriptive Gegenüberstellung der beiden objektiv nicht vergleichbaren Interventionen wird deutlich, welche Vor- und Nachteile eine jede Intervention für den Patienten beinhaltet und wie essentiell alternative Behandlungsmethoden für die Versorgung der Patienten sind, vor allem, da derzeit keine medikamentösen Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen.

Die identifizierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht geeignet, um einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen. Allerdings lässt liegen für beide Interventionen Evidenz basierend auf RCT vor, die eine hohe Ergebnissicherheit der individuellen Ergebnisse beinhaltet. Die deskriptive Gegenüberstellung dieser Ergebnisse ist dafür geeignet, den Nutzen der beiden verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten gegenüberzustellen.

Die Gegenüberstellung des Nutzens der zu bewertenden Intervention Xiapex und des Nutzens der zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie lässt eine nicht adjustierte, aber dennoch evidenzbasierte Bewertung des Zusatznutzens zu.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Begründung für die Vorlage nicht randomisierter Studien

Grundlage für die Nutzenbewertung sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I sein. Für das zu bewertende Arzneimittel Xiapex liegen Ergebnisse aus RCT vor, die in Form einer Metaanalyse zusammengefasst Ergebnisse höchster Evidenz erzeugen.

In Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden wurde das klinische Entwicklungsprogramm von Xiapex auf RCT mit Placebo als Kontrollarm gewählt. Der Einsatz einer Placebo-Gruppe erlaubt ein doppelblindes Studiendesign und damit die Minimierung systematischer Verzerrungen als Basis valider klinischer Studienergebnisse für den validen Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit des untersuchten Medikaments.

Basierend auf dem positiven Wirk- und Sicherheitsprofil aus RCT ist Xiapex in der Europäischen Union als erste medikamentöse Therapie der Dupuytren'schen Kontraktur zugelassen. Diese Zulassung erlaubt es, Patienten mit dem Krankheitsbild der Dupuytren'schen Kontraktur, für die es bislang nur operative Verfahren als Standard-Therapie gab, ein nicht-invasives Verfahren anzubieten.

Der evidenzbasierte Nachweis des medizinischen Nutzens eines innovativen Verfahrens im Rahmen eines RCT – im konkreten Fall einer direkten Vergleichsstudie „Operatives Verfahren vs. Xiapex“ bei Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur kann nur schwer oder gar nicht erbracht werden. Nachdem das BfArM im Jahr 2007 (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2007) zunächst eine Studie von Xiapex gegen die Operation gefordert hatte, nahm es später von dieser Forderung Abstand und vertrat die Ansicht eine solche Studie sei als nicht durchführbar anzusehen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2009). Die Validität und der zusätzliche Kenntnisgewinn der dadurch gewonnen Ergebnisse erschienen dem BfArM aufgrund der methodischen und medizinischen Limitierungen dieses Vergleichs als gering. Stattdessen sollte die Wirksamkeit und Sicherheit der Xiapex-Injektion im Kontext verfügbarer Behandlungsmethoden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche platziert werden (Crean und Maguire, 2009). Auch die britische Behörde *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) gab 2009 im Hinblick auf eine Studie gegen eine Operation zu bedenken, dass das Design einer solchen Studie eine extreme Herausforderung darstelle, unter anderem aufgrund des offenen Studiendesigns, der Vielzahl der verfügbaren Verfahren bei der Dupuytren'schen Kontraktur, sowie der Wahl einer Nichtunterlegenheitsschranke (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, 2009).

Im Rahmen der Literaturrecherche und der Studienregistersuche wurden lediglich 3 RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie identifiziert, die randomisiert verschiedene Operationstechniken miteinander vergleichen, z. B. verschiedene Schnitt- und Nähtechniken (Ullah et al., 2009) (Citron und Nunez, 2005) oder Fasziektomie versus Fasziotomie (van Rijssen et al., 2006). Das verdeutlicht die aus der regulatorischen Situation resultierenden mangelhaften Evidenzlage zu operativen Verfahren, da für chirurgische Interventionen keine evidenzbasierten klinischen Daten und darauf basierende Zulassung erforderlich sind (Chen et al., 2011, McCulloch et al., 2002). Die Wirksamkeit und Sicherheit operativer Verfahren wird im Gegensatz zu pharmakologischen Interventionen nicht in Form von RCT nachgewiesen. Die größte Schwäche operativer Studien betrifft die Qualität der verfügbaren Daten. Nur wenige Studien berichten patientenrelevante Ergebnisse, sondern fokussieren sich auf den Erfolg der Operation, gemessen an der postoperativen Kontraktur,

bzw. der postoperativen Streckung des behandelten Fingers (Chen et al., 2011, McCulloch et al., 2002).

Im Falle der Dupuytren'schen Kontraktur werden die Ergebnisse der Operation in den einzelnen Studien sehr inkonsistent berichtet. Demographische Daten der Patienten werden nicht standardisiert erhoben, es gibt wenig bis gar keine Übereinstimmung für *Follow-up* Messungen von postoperativer Wiederherstellung der Fingerfunktion, von aufgetretenen Komplikationen oder der Rezidivrate in den Publikationen zur Operation der Dupuytren'schen Kontraktur. Der Mangel an standardisierten *Follow-up* Zeiten oder Definitionen von „Rezidiv“ und „Ausdehnung“ führt dazu, dass die einzelnen Autoren diese Kriterien selbstständig und sehr unterschiedlich definieren. Zudem wird eine Vielzahl von verschiedenen Messmethoden für das Berichten von einer funktionellen Verbesserung benutzt (Becker und Davis, 2010). Nicht-medikamentöse Studien weisen im Vergleich zu medikamentösen Studien Defizite im Hinblick auf qualitativ hochwertige, aussagekräftige Studien auf (McCulloch et al., 2002). Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass die Qualität einer Vielzahl an Studien auf dem Gebiet der Operation weit unter den Standards der Medikamentenforschung liegt.

Um überhaupt Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie machen zu können und klinische Informationen zu patientenrelevanten Parametern wie Rezidivrate oder Sicherheit der Behandlung darstellen zu können, muss auf nicht randomisierte Studien, bzw. Daten der best verfügbaren Evidenz zurück gegriffen werden. Um die Bewertung des Zusatznutzens von Xiapex gegenüber der partiellen Fasziektomie auf einer möglichst vollständigen Datenbasis vorzunehmen, wurden zur qualitativen Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Studien mit Xiapex für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Beschreibung der patientenrelevanten Parameter Rezidivrate und Sicherheit der Behandlung auch Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen berücksichtigt. Ergebnisse aus diesen Studien wurden stets im Kontext ihres Evidenzlevels betrachtet (Abschnitt 4.3.2.1.3).

Insbesondere der Langzeit-Parameter "Rezidivrate" wird nicht im Kontext einer RCT betrachtet sondern im Rahmen eines Follow-up bzw. einer Extensionsstudie erhoben. Nach Abschluss der randomisierten, verblindeten Studienphase war es vorher der Placebo-Behandlung zugeordneten Patienten erlaubt, in den aktiven Behandlungsarm zu wechseln oder die Studie zu verlassen, um sich beispielsweise einer Operation zu unterziehen. Für die Erhebung über Jahre hinweg betrachteter Langzeitparameter fehlt aus ethischen und methodischen Gründen eine Vergleichsgruppe, da man Placebo-Kontrollpatienten nicht dauerhaft eine aktive Behandlung vorenthalten kann. Gleiches trifft für Patienten in einer Operationsstudie zu. Um kontrollierte Langzeitdaten zur Rezidivrate aus einem RCT zu erheben müsste eingeschlossenen Kontrollpatienten dauerhaft die Durchführung einer Operation vorenthalten werden. Aus diesem Grund sind hinsichtlich langfristiger Ergebnisse, wie z. B. das Aufrechterhalten der Therapiewirkung, sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich Daten aus offenen Studien verfügbar. In einer umfassenden Literaturrecherche wurde separat nach Studien gesucht, die unabhängig vom Studiendesign langfristige Daten zur Rezidivrate nach

Behandlung erfassen (Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Unter Berücksichtigung der geringeren Evidenz wurden diese Studien als weitere Untersuchungen ausgewertet und in die Zusatznutzenbetrachtung einbezogen.

Für eine prospektive randomisierte Vergleichsstudie mit Xiapex versus operative Intervention müsste ein zugelassenes nicht-invasives Therapieverfahren *post hoc* nochmals in direktem Vergleich gegen ein invasives Behandlungsprinzip im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie getestet werden. Eine solche Studie würde 50% der Studien-Population in ein invasives Verfahren rekrutierten und diese damit zusätzlichen Risiken aussetzen.

Wissenschaftlich begründen sich die Vorbehalte gegen eine prospektiv randomisierte direkte Vergleichsstudie zwischen der medikamentösen Xiapex-Injektion und der nicht-medikamentösen partiellen Fasziektomie, folgendermaßen:

- Operative Maßnahmen sind individuelle Prozeduren, die sich nur sehr schwer standardisieren lassen. Im Vergleichsstudienarm würden daher unterschiedliche chirurgische Therapieverfahren gepoolt, deren individuelle Erfolgs-, Komplikations- oder Rezidivrate sich erheblich unterscheiden. Die schlechte Standardisierbarkeit des operativen Vergleichsarms ergibt – je nach Therapie – Ergebnisse, die zur Xiapex-Behandlung überlegen, vergleichbar, oder unterlegen sind, woraus sich inkonklusive Ergebnisse und Schlussfolgerungen ergeben würden.
- In einer randomisierten Studie, in der sich Patienten für eine Operation entscheiden müssen und gleichzeitig in einen Randomisierungsprozess zwischen Operation und Injektion einwilligen müssen, könnten erhebliche Rekrutierungsprobleme entstehen.
- Die Studie würde anschließend nur Patienten erfassen, die nach erfolgter Entscheidung zur Operation einer Randomisierung zur Operation oder medikamentösen Therapie zustimmen. Aus dieser Selektivität der Patientenpopulation ergeben sich Probleme mit der externen Validität der Studienergebnisse.
- Die Studie würde zum festgesetzten Zeitpunkt (12 Monate) nicht das Ergebnis der operativen Therapie erfassen, sondern eine Kombination aus Operation, Splinting und physiotherapeutischer Nachbehandlung. Qualität und Intensität der Nachbehandlung und Compliance der Patienten sind externe Einflussgrößen (*confounders*), die den primären Endpunkt stärker prägen als die Randomisierung: die Ergebnisse der Studie sind nicht aussagekräftig.
- Ein *Non-Inferiority*-Design der Studie fordert die Testung des primären Endpunkts in einer *Per Protocol* Population (*Per Protocol Set*, PPS). Bei einer Studie, die 2 derart unterschiedliche Vergleichsarme definiert, ist davon auszugehen, dass
 1. die Zahl der Patienten, die nicht zum PPS gehören, unterschiedlich ist,
 2. die Gründe, warum Patienten nicht zum PPS gezählt werden können, unterschiedlich sind,

3. durch die Definition eines PPS quantitativ und qualitativ signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen entstehen. Dies führt dazu, dass die Studienergebnisse (egal zum Vorteil welcher Therapie sie ausfallen) nicht verwertbar sind.
- Es ist eine gemeinsame Aufgabe des pharmazeutischen Unternehmers und der Behörden/Institutionen, die Qualität und Wissenschaftlichkeit in der Medizin sicherzustellen. Studien, die zu diesem Zweck initiiert werden, dürfen keine inkonklusiven Ergebnisse liefern.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 0). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Tabelle 4-144: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Titel	Datenquelle
AUX-CC-857	A Phase 3, Open-Label Extension Study of the Safety and Efficacy of AA4500 in the Treatment of Subjects With Dupuytren's Contracture	(ClinicalTrials.gov) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011g) (Hurst et al., 2009) (Bayat, 2010) (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008d)
AUX-CC-859	A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of AA4500 in the Treatment of Subjects Advanced Dupuytren's Disease Followed by an Open-Label Extension Phase	(ClinicalTrials.gov) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011f) (Australian New Zealand Clinical Trials Registry, 2011c) (Gilpin et al., 2010) (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2009)
AUX-CC-860	Long-term Observational Evaluation of Subjects Treated With AA4500 in Studies AUX-CC-854, AUX-CC-856, AUX-CC-857/AUX-CC-858 and AUX-CC-859	(ClinicalTrials.gov, 2011b) (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2011)
DUPY-101	Collagen as a Clinical Target: Nonoperative Treatment of Dupuytren's Disease	(ClinicalTrials.gov) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) (Badalamente et al., 2002) (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2000)
DUPY-202	A Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Dose-Response Study of the Relative Safety and Efficacy of Collagenase in Improving the Degree of Flexion Deformity and Range of Finger Motion in Subjects With Residual-Type Dupuytren's Disease	(ClinicalTrials.gov) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) (Badalamente und Hurst, 2000) (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008d)
DUPY-303	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Relative Safety and Efficacy of Collagenase Therapy in the Treatment of Residual-Type Dupuytren's Disease	(ClinicalTrials.gov) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) (Badalamente und Hurst, 2007) (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008a)
DUPY-404	An open-label study of the relative safety and efficacy of AA4500 therapy in the treatment of residual-type dupuytren's disease.	(Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008b)

Tabelle 4-145: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Titel	Datenquelle
Citron et al., 2005	Recurrence after surgery for Dupuytren's disease: a randomized trial of two skin incisions.	(International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011a) (Citron und Nunez, 2005)
Ullah et al., 2009	Does a 'firebreak' full-thickness skin graft prevent recurrence after surgery for Dupuytren's contracture?: a prospective, randomised trial.	(International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011i) (Ullah et al., 2009)
van Rijssen et al., 2006	A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: a 6-week Follow-up study.	(International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011e) (van Rijssen et al., 2006)

Tabelle 4-146: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen – weitere Untersuchungen

Studie	Titel	Datenquelle
Abe et al., 2004	Surgery for Dupuytren's disease in Japanese patients and a new preoperative classification.	(Abe et al., 2004)
Ali et al., 2006	Ulnar-based skin flap for Dupuytren's fasciectomy.	(Ali et al., 2006)
Anwar et al., 2009	The lateral digital flap for Dupuytren's fasciectomy at the proximal interphalangeal joint--a study of 84 consecutive patients.	(Anwar et al., 2009)
Citron et al., 1998	The use of skeletal traction in the treatment of severe primary Dupuytren's disease.	(Citron und Messina, 1998)
Coert et al., 2006	Results of partial fasciectomy for Dupuytren disease in 261 consecutive patients.	(Coert et al., 2006)
Cools et al., 1994	The open palm technique in the treatment of Dupuytren's disease.	(Cools und Verstreken, 1994)
Denkler, 2005	Dupuytren's fasciectomies in 60 consecutive digits using lidocaine with epinephrine and no tourniquet.	(Denkler, 2005)
Foucher et al., 1995	A modified open palm technique for Dupuytren's disease. Short and long term results in 54 patients.	(Foucher et al., 1995)
Kobus et al., 2007	Evaluation of treatment results of patients with Dupuytren's contracture - Our clinical experience.	(Kobus et al., 2007)
Mäkelä et al., 1991	Dupuytren's contracture: the long-term results after day surgery.	(Mäkelä et al., 1991)
Mavrogenis et al., 2009	Partial fasciectomy for Dupuytren's contractures.	(Mavrogenis et al., 2009)
Misra et al., 2007	Predicting the Outcome of Surgery for the Proximal Interphalangeal Joint in Dupuytren's Disease.	(Misra et al., 2007)
Sennwald 1990	Fasciectomy for treatment of Dupuytren's disease and early complications.	(Sennwald, 1990)
Shaw et al., 1996	Dupuytren's disease treated by palmar fasciectomy and an open palm technique.	(Shaw et al., 1996)
Stahl et al., 2008	Dupuytren's Palmar contracture in women.	(Stahl und Calif, 2008)
Vigroux et al., 1992	A natural history of Dupuytren's contracture treated by surgical fasciectomy: the influence of diathesis (76 hands reviewed at more than 10 years).	(Vigroux und Valentin, 1992)
Weinzweig et al., 1996	Severe contractures of the proximal interphalangeal joint in Dupuytren's disease: combined fasciectomy with capsuloligamentous release versus fasciectomy alone.	(Weinzweig et al., 1996)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

ABE, Y., ROKKAKU, T., OFUCHI, S., TOKUNAGA, S., TAKAHASHI, K. & MORIYA, H. 2004. Surgery for Dupuytren's disease in Japanese patients and a new preoperative classification. *Journal of Hand Surgery*, 29 B (3), 235-239.

ALI, S. N., MCMURTHRIE, A., SUKH, R. & ROBERTS, J. 2006. Ulnar-based skin flap for Dupuytren's fasciectomy. *Scand J Plast Reconstr Hand Surgery*, 307-310.

AMS GMBH 2011. Sensitivitätsanalyse zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse zur Nutzenbewertung von Xiapex zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. München.

ANTES, G., SAUERLAND, S. & SEILER, C. M. 2006. Evidence-based medicine--from best research evidence to a better surgical practice and health care. *Langenbecks Arch Surg*, 391, 61-7.

ANWAR, M. U., AL GHAZAL, S. K. & BOOME, R. S. 2009. The lateral digital flap for Dupuytren's fasciectomy at the proximal interphalangeal joint--a study of 84 consecutive patients. *Journal of Hand Surgery: European*, 34, 90-3.

ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN 2009. S3-Leitlinie "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen". *AWMF-Register Nr. 041/001*.

AUSTRALIAN NEW ZEALAND CLINICAL TRIALS REGISTRY. 2011a. *An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of AA4500 in the Treatment of Subjects With Dupuytren's Contracture*. [Online]. Available: http://www.anzctr.org.au/trial_view.aspx?id=81967 [Accessed 30. Oktober 2011 2011].

AUSTRALIAN NEW ZEALAND CLINICAL TRIALS REGISTRY. 2011b. *An open-label study to assess the safety, tolerability and multiple-dose pharmacokinetics of AA4500 0.58 mg in subjects with Dupuytren's contractures*. [Online]. Available: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610001045000.aspx> [Accessed 30. Oktober 2011 2011].

AUSTRALIAN NEW ZEALAND CLINICAL TRIALS REGISTRY. 2011c. *A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Study of the Safety and Efficacy of AA4500 in the Treatment of Subjects With Dupuytren's Contracture Followed by an Open-Label Extension Phase*. [Online]. Available: http://www.anzctr.org.au/trial_view.aspx?id=81966 [Accessed 06. Oktober 2011 2011].

AUXILIUM PHARMACEUTICALS INC 2000. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the relative Safety and Efficacy of Collagenase in Improving the Degree

of Flexion Deformity, and Range of Finger Motion in Patients with Residual-Type Dupuytren's Disease. *DUPY-101 Clinical Study Report*.

AUXILIUM PHARMACEUTICALS INC 2008a. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of the relative safety and efficacy of collagenase therapy in the treatment of residual-type dupuytren's disease. *DUPY-303 Clinical Study Report*.

AUXILIUM PHARMACEUTICALS INC 2008b. An open-label study of the relative safety and efficacy of AA4500 therapy in the treatment of residual-type dupuytren's disease. *DUPY-404 Clinical Study Report*.

AUXILIUM PHARMACEUTICALS INC 2008c. A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Of The Safety And Efficacy Of Aa4500 In The Treatment Of Subjects With Advanced Dupuytren's Disease Followed By An Open-Label Extension Phase. *AUX-CC-853 Clinical Study Report*.

AUXILIUM PHARMACEUTICALS INC 2008d. A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of AA4500 in the treatment of subjects with dupuytren's disease. *AUX-CC-857 Clinical Study Report*.

AUXILIUM PHARMACEUTICALS INC 2009. A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of AA4500 in the treatment of subjects with advanced dupuytren's disease followed by an open-label extension phase. *AUX-CC-859 Clinical Study Report*.

AUXILIUM PHARMACEUTICALS INC 2011. Long-term Follow-up of Subjects treated with AA4500 in Studies AUX-CC-854, AUX-CC-856, AUX-CC-857/AUX-CC-858, AND AUX-CC-859. *AUX-CC-860 Year 3 Press Release and Protocol Amendment 5*.

BADALAMENTE, M. A. & HURST, L. C. 2000. Enzyme injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am*, 25, 629-36.

BADALAMENTE, M. A. & HURST, L. C. 2007. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Am*, 32, 767-74.

BADALAMENTE, M. A., HURST, L. C. & HENTZ, V. R. 2002. Collagen as a clinical target: nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am*, 27, 788-98.

BAYAT, A. 2010. Connective tissue diseases: A nonsurgical therapy for Dupuytren disease. *Nat Rev Rheumatol*, 6, 7-8.

BECKER, G. W. & DAVIS, T. R. 2010. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease--a systematic review. *J Hand Surg Eur Vol*, 35, 623-6.

BRENNER, P. & RAYAN, G. M. 2003. Konservative Therapie; Operationsziel; Chirurgische Indikationen; Kontraindikationen; Patientenaufklärung; Anästhesie und Lagerung; Postoperative Behandlung; Fehler, Gefahren, Komplikationen. *Dupuytren's Disease: A Concept of Surgical Treatment*. Wien-New York: Springer.

BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE 2007. Final Minutes Scientific Advice Meeting. .

BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE 2009. Final Minutes Pre-Submission Meeting. .

CHEN, N., SRINIVASAN, R., SHAUVER, M. & CHUNG, K. 2011. A systematic review of outcomes of fasciotomy, aponeurotomy, and collagenase treatments for Dupuytren's contracture. *Hand*, 6, 250-255.

CITRON, N. & MESSINA, J. C. 1998. The use of skeletal traction in the treatment of severe primary Dupuytren's disease. *Journal of Bone & Joint Surgery British*, 80, 126-9.

CITRON, N. D. & NUNEZ, V. 2005. Recurrence after surgery for Dupuytren's disease: a randomized trial of two skin incisions. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)*, 563-6.

CLINICALTRIALS.GOV. 2011a. *Administration of Two Injections for Multiple Dupuytren's Contractures*. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01407068> [Accessed 30.10.2011].

CLINICALTRIALS.GOV. 2011b. *CORDLESS-Collagenase Optimal Reduction of Dupuytren's - Long-term Evaluation of Success Study*. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00954746> [Accessed 07.10.2011].

CLINICALTRIALS.GOV. 2011c. *Double-blind, Randomized Placebo Controlled Study of the Relative Safety and Efficacy of Collagenase Therapy in the Treatment of Residual-type Dupuytren's Disease*. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00260429> [Accessed 07.10.2011].

CLINICALTRIALS.GOV. 2011d. *Efficacy and Safety of Xiaflex Injection for Treatment of Dupuytren's Contracture of the Thumb*. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01265420> [Accessed 30.10.2011].

CLINICALTRIALS.GOV. 2011e. *A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of AA4500 in the Treatment of Subjects With Advanced Dupuytren's Disease Followed by an Open-Label Extension Phase*. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00533273> [Accessed 07.10.2011].

CLINICALTRIALS.GOV. 2011f. *A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of AA4500 in the Treatment of Subjects With*

Dupuytren's Contracture [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00528606> [Accessed 07.10.2011].

CLINICALTRIALS.GOV. 2011g. *Phase II Randomized Study of Collagenase in Patients With Residual Type Dupuytren's Disease*. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00004409> [Accessed 07.10.2011].

CLINICALTRIALS.GOV. 2011h. *Safety and Efficacy of Delayed Manipulation After Xiaflex Treatment in Subjects With Dupuytren's Contracture*. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01226121> [Accessed 30.10.2011].

CLINICALTRIALS.GOV. 2011i. *Treatment Of Dupuytren's Contracture With Collagenase Clostridium Histolyticum Injection (Xiapex) (POINT X)*. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01229436> [Accessed 30.10.2011].

COERT, J. H., NERIN, J. P. & MEEK, M. F. 2006. Results of partial fasciectomy for Dupuytren disease in 261 consecutive patients. *Annals of Plastic Surgery*, 57, 13-7.

COOLS, H. & VERSTREKEN, J. 1994. The open palm technique in the treatment of Dupuytren's disease. *Acta orthopaedica Belgica*, 60 (4), 413-420.

CREAN, S. & MAGUIRE, A. 2009. Dupuytren's Contracture: A structured Literature Review. Center for Epidemiology and Database Analytics

DENKLER, K. 2005. Dupuytren's fasciectomies in 60 consecutive digits using lidocaine with epinephrine and no tourniquet. *Plastic and reconstructive surgery*, 115 (3), 802-810.

DENKLER, K. 2010. Surgical complications associated with fasciectomy for dupuytren's disease: a 20-year review of the English literature. *Eplasty*, 10, e15.

DIAS, J., LECLERQ, C., DAHLIN, L. B., BAINBRIDGE, C., SZCZYPA, P. P., CAPPELLERI, J. C., KYRIAZIS, Y. & GERBER, R. A. 2011. Surgical management of Dupuytren's disease across 12 European countries: an analysis of patient charts. *FESSH, Federation of European Societies for Surgery of the Hand and European Federation of Societies for Hand Therapy 2011 Meeting*. Oslo, Norway.

DIAS, J. J. & BRAYBROOKE, J. 2006. Dupuytren's contracture: an audit of the outcomes of surgery. *Journal of Hand Surgery*, 31 (5), 514-521.

EBSKOV, L. B., BOECKSTYNS, M. E., SORENSEN, A. I. & HAUGEGAARD, M. 1997. Day care surgery for advanced Dupuytren's contracture. *Journal of Hand Surgery British*, 22, 191-2.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011. EPAR Xiapex Collagenase Clostridium histolyticum. European Medicines Agency (EMA).

FOUCHER, G., CORNIL, C., LENOBLE, E. & CITRON, N. 1995. A modified open palm technique for Dupuytren's disease. Short and long term results in 54 patients. *International Orthopaedics*, 19 (5), 285-288.

FÜNFTES BUCH SOZIALGESETZBUCH (SGB V) 2011. §35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. In: DEUTSCHER BUNDESTAG (ed.). Berlin: Bundesanzeiger.

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2010. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Januar 2011, in Kraft getreten am 4. August 2011. Berlin: Bundesanzeiger.

GILPIN, D., COLEMAN, S., HALL, S., HOUSTON, A., KARRASCH, J. & JONES, N. 2010. Injectable collagenase *Clostridium histolyticum*: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am*, 35, 2027-38 e1.

GLANVILLE, J. M., LEFEBVRE, C., MILES, J. N. & CAMOSSO-STEFINOVIC, J. 2006. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J Med Libr Assoc*, 94, 130-6.

GLENNY, A. M., ALTMAN, D. G., SONG, F., SAKAROVITCH, C., DEEKS, J. J., D'AMICO, R., BRADBURN, M. & EASTWOOD, A. J. 2005. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*, 9, 1-134, iii-iv.

HIGGINS, J. P., THOMPSON, S. G., DEEKS, J. J. & ALTMAN, D. G. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60.

HUDAK, P. L., AMADIO, P. C. & BOMBARDIER, C. 1996. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand) [corrected]. The Upper Extremity Collaborative Group (UECG). *Am J Ind Med*, 29, 602-8.

HURST, L. C., BADALAMENTE, M. A., HENTZ, V. R., HOTCHKISS, R. N., KAPLAN, F. T., MEALS, R. A., SMITH, T. M. & RODZVILLA, J. 2009. Injectable collagenase *clostridium histolyticum* for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med*, 361, 968-79.

INSTITUT FÜR WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Available: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011a. *Bruner versus Z-Plasty: a comparative trial of two incisions in the treatment of Dupuytren's disease*. [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=ISRCTN06147166> [Accessed 07.10.2011 2011].

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011b. *Collagenase in the Treatment of Dupuytren's Disease*. [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00260429> [Accessed 07.10.2011].

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011c. *An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of AA4500 in the Treatment of Subjects With Dupuytren's Contracture*. [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=ACTRN12607000217404> [Accessed 30.10.2011 2011].

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011d. *An open-label study to assess the safety, tolerability and multiple-dose pharmacokinetics of AA4500 0.58 mg in subjects with Dupuytren's contractures*. [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=ACTRN12610001045000> [Accessed 30.10.2011 2011].

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011e. *Percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy in Dupuytren's disease: A randomised controlled clinical trial*. [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN58554745> [Accessed 07.10.2011 2011].

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011f. *A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Study of the Safety and Efficacy of AA4500 in the Treatment of Subjects With Dupuytren's Contracture Followed by an Open-Label Extension Phase*. [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00533273> [Accessed 07.10.2011 2011].

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011g. *A Phase 3, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Study of the Safety and Efficacy of AA4500 in the Treatment of Subjects With Dupuytren's Contracture* [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00528606> [Accessed 07.10.2011 2011].

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011h. *Phase II Randomized Study of Collagenase in Patients With Residual Type Dupuytren's Disease*. [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00004409> [Accessed 07.10.2011].

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011i. *Randomised controlled trial comparing dermofasciectomy and full thickness skin grafting vs fasciectomy and Z-plasties for the surgical treatment of Dupuytren's contracture of the hand*. [Online]. Available:

<http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?TrialID=ISRCTN12186234> [Accessed 07.10.2011 2011].

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011j. *Safety and Efficacy of Delayed Manipulation After Xiaflex Treatment in Subjects With Dupuytren's Contracture.* [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT01226121> [Accessed 30.10.2011 2011].

JOHANSSON, A. & WELKE, J. 2011. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung zu Dossier-Nr.: 2011-B-001. *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*. Berlin.

KINGSTON, R., BARRY, M., TIERNEY, S., DRUMM, J. & GRACE, P. 2001. Treatment of surgical patients is evidence-based. *Eur J Surg*, 167, 324-30.

KOBUS, K., WOJCICKI, P., DYDYMSKI, T., WEGRZYN, M. & HAMLAWI, F. 2007. Evaluation of treatment results of patients with Dupuytren's contracture - Our clinical experience. [Polish, English]. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*, 9 (2), 134-140.

KRÜGER-SAYN, M., PORZBERG, G. & PASCHMEYER, H. D. 1998. Verlängert die Open palm-Technik bei der Operation der Dupuytren'schen Kontraktur die Behandlungs- und Arbeitsunfähigkeitsdauer? Eine retrospektive Untersuchung. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 30, 269-71.

LAIER P., HAUBOLD J. & E., W. 2011. Basisuntersuchung der Hand und Propädeutik. In: TOWFIGH, H., HIERNER, R., LANGER, M. & FRIEDEL, R. (eds.) *Handchirurgie*. Berlin - Heidelberg: Springer Verlag.

LANGE, S., KAISER, T., SCHÜLER, Y., SKIPKA, G., VERVÖLGYI, V. & WIESELER, B. 2010. Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung – Ein formalisiertes Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf Skalen. *IQWiG im Dialog* 2010 [Online]. Available: [www.iqwig.de/download/IQWiG im Dialog 2010 Stefan Lange.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_im_Dialog_2010_Stefan_Lange.pdf) [Accessed 20.04.2011].

LANZETTA, M. & MORRISON, W. A. 1996. Dupuytren's disease occurring after a surgical injury to the hand. *J Hand Surg Br*, 21, 481-3.

LOOS, B., PUSCHKIN, V. & HORCH, R. E. 2007. 50 years experience with Dupuytren's contracture in the Erlangen University Hospital--a retrospective analysis of 2919 operated hands from 1956 to 2006. *BMC musculoskeletal disorders*, 8, 60.

MACKLIN, R. 1999. The ethical problems with sham surgery in clinical research. *N Engl J Med*, 341, 992-6.

MACKOWIAK, J. I. 2010. Xiaflex Clinical Practice and Outcomes (CPO) Project. *Center for Outcomes Research, Nashville TN*.

MÄKELÄ, E. A., JAROMA, H., HARJU, A., ANTTILA, S. & VAINIO, J. 1991. Dupuytren's contracture: the long-term results after day surgery. [Review] [6 refs]. *Journal of Hand Surgery British*, 16, 272-4.

MAVROGENIS, A. F., SPYRIDONOS, S. G., IGNATIADIS, I. A., ANTONOPOULOS, D. & PAPAGELOPOULOS, P. J. 2009. Partial fasciectomy for Dupuytren's contractures. *Journal of surgical orthopaedic advances*, 18 (2), 106-110.

MCCULLOCH, P., TAYLOR, I., SASAKO, M., LOVETT, B. & GRIFFIN, D. 2002. Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. *BMJ*, 324, 1448-51.

MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY 2009. Scientific Advice Meeting Minutes.

MISRA, A., JAIN, A., GHAZANFAR, R., JOHNSTON, T. & NANCHAHAL, J. 2007. Predicting the Outcome of Surgery for the Proximal Interphalangeal Joint in Dupuytren's Disease. *Journal of Hand Surgery*, 32 (2), 240-245.

PERIMED 2008. Aufklärungsbogen Operation einer Dupuytren-Kontraktur.

PFIZER LTD. 2010a. Day 120 Response 13: The severity of disease as assessed by the median total contracture index (about 50° of contracture) and the number and type of affected joints at baseline suggest that included patients have moderate Dupuytren's disease (Stage II of Tubiana's classification). Other clinical features such as positive family history, recurrent disease, presence of bilateral disease, total number of digits affected, number of surgical procedures, functional disability also reflect disease severity. However, no classification of disease severity has been provided by the APPLICANT. Due to this imprecision with regard to severity, it is difficult to define the intended target population for Xiaflex use (ie moderate DD or moderate to severe DD). The APPLICANT should justify the claim for a wide indication (ie all Dupuytren's patients) considering the definition of the severity of included patients. This concern is of note since efficacy data show that less severe contractures (ie patients with moderate Dupuytren's disease) better respond to treatment, and that efficacy of Xiaflex at PIP joints (which are more difficult to treat and thus reflect a more severe Dupuytren's disease) is also inferior to that observed at MP joints. . *Day 120 Response Question-OC-Clinical-13*.

PFIZER LTD. 2010b. Day 120 Response 24: In general, the criteria established for surgical intervention of Dupuytren's disease specify fixed-flexion contractures of >30° for MP joints and >15° for PIP joints. Using these criteria in the two Phase 3, double-blind, placebo-controlled studies (AUX-CC-857 and AUX-CC-859), 85.6% of subjects (131 of 153) with primary MP joints experienced a reduction in contracture to <30° with 75.2% (115 of 153) achieving clinical success (reduction to <5°) (Response Tables 14.17.1 and 14.5.2). Mean change in contracture was 41.3° at Day 30 following the last injection for all 153 subjects

(Response Table 14.27.5). Approximately 52.6% of subjects (50 of 95) with primary PIP joints experienced a reduction in contracture to $<15^\circ$ with 36.8% (35 of 95) achieving clinical success (reduction to $<5^\circ$) (Response Tables 14.17.1 and 14.5.3). Mean change in contracture was 31.3° at Day 30 following the last injection for all 95 subjects (Response Table 14.27.5). Taken together these results indicate that surgical intervention would be either no longer indicated and/or delayed in the majority of the subjects that received injections of AA4500 to treat their Dupuytren's contracture. *Day 120 Response Question-OC-Clinical-24.*

PFIZER LTD. 2010c. Day 120 Response 25: Dupuytren's disease limits hand function, decreases the quality of life and may ultimately disable the hand. The aim of treatment is not only to disrupt the contracted cords but to recover hand function and activities of daily living which are generally altered by the contractures. Therefore, the APPLICANT should provide more justification why a functional tool such as the DASH questionnaire has not been used as secondary efficacy endpoint. Responder rates of the ROM, instead of the mean change from baseline, are considered more appropriate to assess a clinical relevance of this outcome and should be provided. *Day 120 Response Question-OC-Clinical-25.*

PFIZER LTD. 2010d. Day 120 Response 33: The applicant should provide more information on the quoted 88 SAE and which of these involved the injected extremity and which not. *Day 120 Response Question-OC-Clinical-33.*

PFIZER LTD. 2010e. Day 120 Response 39: Analysis of AEs and SAEs by joint type is lacking, the safety may be different between MP and PIP joints that should be explored more deeply. *Day 120 Response Question-OC-Clinical-39.*

RÖHMEL, S. (ed.) 2010. *Die minimal klinisch relevante Differenz aus biometrischer Sicht.*: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.

SACKETT, D. L., ROSENBERG, W. M., GRAY, J. A., HAYNES, R. B. & RICHARDSON, W. S. 1996. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 312, 71-2.

SCHÖTTKER, B., LÜHMANN, D., BOULKHEMAIR, D. & RASPE, H. 2009. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment in der Bundesrepublik Deutschland.*

SENNWALD, G. R. 1990. Fasciectomy for treatment of Dupuytren's disease and early complications. *Journal of Hand Surgery American*, 15, 755-61.

SHAW, D. L., WISE, D. I. & HOLMS, W. 1996. Dupuytren's disease treated by palmar fasciectomy and an open palm technique. *Journal of Hand Surgery British*, 21, 484-5.

STAHL, S. & CALIF, E. 2008. Dupuytren's Palmar contracture in women. *Israel Medical Association Journal*, 10 (6), 445-447.

THE COCHRANE COLLABORATION 2008. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. In: HIGGINS J. P. T. & GREEN S. (eds.). Cochrane Book Series.

THURSTON, A. J. 2003. Dupuytren's disease. *J Bone Joint Surg Br*, 85, 469-77.

ULLAH, A. S., DIAS, J. J. & BHOWAL, B. 2009. Does a 'firebreak' full-thickness skin graft prevent recurrence after surgery for Dupuytren's contracture?: a prospective, randomised trial. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 374-8.

VAN RIJSEN, A. L., GERBRANDY, F. S., TER LINDEN, H., KLIP, H. & WERKER, P. M. 2006. A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: a 6-week follow-up study. *The Journal of hand surgery*, 717-25.

VIGROUX, J. P. & VALENTIN, P. 1992. A natural history of Dupuytren's contracture treated by surgical fasciectomy: the influence of diathesis (76 hands reviewed at more than 10 years). *Annales de Chirurgie de la Main et du Membre Superieur*, 11, 367-74.

WEINZWEIG, N., CULVER, J. E. & FLEEGLER, E. J. 1996. Severe contractures of the proximal interphalangeal joint in Dupuytren's disease: combined fasciectomy with capsuloligamentous release versus fasciectomy alone. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 97, 560-6.

WENTE, M. N., SEILER, C. M., UHL, W. & BUCHLER, M. W. 2003. Perspectives of evidence-based surgery. *Dig Surg*, 20, 263-9.

WITTHAUT, J., BUSHMAKIN, A. G., GERBER, R. A., CAPPELLERI, J. C. & LE GRAVERAND-GASTINEAU, M. P. 2011. Determining Clinically Important Changes in Range of Motion in Patients with Dupuytren's Contracture: Secondary Analysis of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled CORD I Study. *Clin Drug Investig*, 31, 791-8.

WITTHAUT, J., GERBER, R., BUSHMAKIN, A., CAPPELLERI, J. & HELLIO LE GRAVERAND, M. 2010. Einteilung des Bewegungsumfangs (ROM) und klinisch bedeutsame Differenz (CID) bei Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur (DC): Ergebnisse einer Phase-III-Studie mit Clostridium-histolyticum-Kollagenase zur Injektion. *51. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie*. 07.-09.10.2010 Nürnberg.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Zur Identifikation von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, relevanten Datenbanken nach Studien mit Xiapex gesucht. Die durch die in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-147, Tabelle 4-148 und Tabelle 4-149) dargestellte Suchstrategie identifizierten Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 prädefinierten Kriterien selektiert. Relevante Studien aus dieser systematischen Literaturrecherche bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Xiapex in den Kapiteln 4.3.1 und 4.3.2.1.

Tabelle 4-147: Literaturrecherche Suchstrategie zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex; Medline Direkt

Datenbankname	Medline Direkt
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	07.09.2011
Zeitsegment	1950 to 2011 week 35
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien (Filter auf Dokumenttyp „Clinical trial“ ist präzise (81.03%) und sensitiv (92.69%) (Glanville et al., 2006)).

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	21138959
2	FT=dupuytren OR AU="dupuytren"	2374
3	(CT D "dupuytren" OR UT="dupuytren" OR IT="dupuytren" OR SH="dupuytren") OR FT=dupuytren	2374
4	(CT D "dupuytren disease" OR UT="dupuytren disease" OR IT="dupuytren disease" OR SH="dupuytren disease") OR FT=dupuytren disease	1988
5	(CT D "dupuytren's disease" OR UT="dupuytren's disease" OR IT="dupuytren's disease" OR SH="dupuytren's disease") OR FT=dupuytren's disease	2052
6	(CT D "dupuytren's contracture" OR UT="dupuytren's contracture" OR IT="dupuytren's contracture" OR SH="dupuytren's contracture") OR FT=dupuytren's contracture	2122
7	(CT D "dupuytren contracture" OR UT="dupuytren contracture" OR IT="dupuytren contracture" OR SH="dupuytren contracture") OR FT=dupuytren contracture	1994
8	(CT D "palmar fibromatosis" OR UT="palmar fibromatosis" OR IT="palmar fibromatosis" OR SH="palmar fibromatosis") OR FT=palmar fibromatosis	57
9	(CT D "fibromatosis" OR UT="fibromatosis" OR IT="fibromatosis" OR SH="fibromatosis") OR FT=fibromatosis	11917
10	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	14182
11	(CT D "collagenase" OR UT="collagenase" OR IT="collagenase" OR SH="collagenase") OR FT=collagenase	33471
12	CT=("COLLAGENASES"; "COLLAGENASES"; "MICROBIAL COLLAGENASE")	10724

#	Suchbegriffe	Ergebnis
13	CT=("COLLAGENASE"; "COLLAGENASE, CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM"; "COLLAGENASE, MICROBIAL"; "COLLAGENASES")	10724
14	(CT D "collagenase histolyticum" OR UT="collagenase histolyticum" OR IT="collagenase histolyticum" OR SH="collagenase histolyticum") OR FT=collagenase histolyticum	0
15	(CT D "collagenase clostridium histolyticum" OR UT="collagenase clostridium histolyticum" OR IT="collagenase clostridium histolyticum" OR SH="collagenase clostridium histolyticum") OR FT=collagenase clostridium histolyticum	9
16	(CT D "xiapex" OR UT="xiapex" OR IT="xiapex" OR SH="xiapex") OR FT=xiapex	0
17	(CT D "xiaflex" OR UT="xiaflex" OR IT="xiaflex" OR SH="xiaflex") OR FT=xiaflex	1
18	(CT D "AA4500" OR UT="AA4500" OR IT="AA4500" OR SH="AA4500") OR FT=AA4500	0
19	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	33471
20	10 AND 19	52
21	(20) AND PY=2010 to 2011 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch AND (DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR DT=CLINICAL TRIAL)	2

Tabelle 4-148: Literaturrecherche Suchstrategie zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex; EMBASE

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	06.09.2011
Zeitsegment	1947 to 2011 week 35
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006a und Wong 2006b (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	25009308
2	(CT D "dupuytren" OR UT="dupuytren" OR IT="dupuytren" OR SH="dupuytren") OR FT=dupuytren	3454
3	CT=("DUPUYTREN"; "DUPUYTREN CONTRACTURE"; "DUPUYTREN DISEASE"; "DUPUYTREN'S CONTRACTURE")	3066
4	(CT D "dupuytren contracture" OR UT="dupuytren contracture" OR IT="dupuytren contracture" OR SH="dupuytren contracture") OR FT=dupuytren contracture	3076
5	(CT D "dupuytrens contracture" OR UT="dupuytrens contracture" OR IT="dupuytrens contracture" OR SH="dupuytrens contracture") OR FT=dupuytrens contracture	40
6	(CT D "dupuytren's contracture" OR UT="dupuytren's contracture" OR IT="dupuytren's contracture" OR SH="dupuytren's contracture") OR FT=dupuytren's contracture	3183
7	(CT D "dupuytren's disease" OR UT="dupuytren's disease" OR IT="dupuytren's disease" OR SH="dupuytren's disease") OR FT=dupuytren's disease	955
8	(CT D "dupuytrens disease" OR UT="dupuytrens disease" OR IT="dupuytrens disease" OR SH="dupuytrens disease") OR FT=dupuytrens disease	17
9	(CT D "dupuytren disease" OR UT="dupuytren disease" OR IT="dupuytren disease" OR SH="dupuytren disease") OR FT=dupuytren disease	3070
10	(CT D "fibromatosis" OR UT="fibromatosis" OR IT="fibromatosis" OR SH="fibromatosis") OR FT=fibromatosis	3969
11	CT="FIBROMATOSIS"	2480
12	(CT D "palmar fibromatosis" OR UT="palmar fibromatosis" OR IT="palmar fibromatosis" OR SH="palmar fibromatosis") OR FT=palmar fibromatosis	3086
13	(CT D "palmar fascia" OR UT="palmar fascia" OR IT="palmar fascia" OR SH="palmar fascia") OR FT=palmar fascia	356
14	CT=("PALMAR FASCIA"; "PALMAR FASCIAL CONTRACTURE"; "PALMAR FASCIECTOMY"; "PALMAR FIBROMATOSIS")	3133
15	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	7386
16	(CT D "collagenase" OR UT="collagenase" OR IT="collagenase" OR SH="collagenase") OR FT=collagenase	28442
17	CT=("COLLAGENASE"; "COLLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM";	13943

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	"COLLAGENASE INJECTION"; "COLLAGENASE,CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM"; "COLLAGENASES")	
18	(CT D "collagenase clostridium histolyticum" OR UT="collagenase clostridium histolyticum" OR IT="collagenase clostridium histolyticum" OR SH="collagenase clostridium histolyticum") OR FT=collagenase clostridium histolyticum	13
19	(CT D "collagenase clostridium" OR UT="collagenase clostridium" OR IT="collagenase clostridium" OR SH="collagenase clostridium") OR FT=collagenase clostridium	14
20	(CT D "xiapex" OR UT="xiapex" OR IT="xiapex" OR SH="xiapex") OR FT=xiapex	3
21	(CT D "xiaflex" OR UT="xiaflex" OR IT="xiaflex" OR SH="xiaflex") OR FT=xiaflex	14
22	CT="XIAFLEX"	14
23	(CT D "AA4500" OR UT="AA4500" OR IT="AA4500" OR SH="AA4500") OR FT=AA4500	0
24	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	29829
25	15 AND 24	82
26	random?/(Ti;Ab)	619545
27	double-blind?/(Ti;Ab)	119057
28	Placebo?	260435
29	26 OR 27 OR 28	803374
30	(25) AND PY=2010 to 2011 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	23
31	DT="REVIEW"	1713909
32	30 NOT 31	16
33	29 AND 32	7

Tabelle 4-149: Literaturrecherche Suchstrategie zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex; Cochrane

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	06.09.2011
Zeitsegment	CCTR93: 1948 to 2011 week 35 CDSR93: 1995 to 2011 week 35 CDAR94: 2002 to 2011 week 35 INAHTA: 2003 to 2011 week 35 NHSEED: 1995 to 2011 week 35

Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	694296
2	(CT D "dupuytren" OR UT="dupuytren" OR IT="dupuytren" OR SH="dupuytren") OR FT=dupuytren	46
3	CT=("DUPUYTREN CONTRACTURE"; "DUPUYTREN DISEASE"; "DUPUYTREN'S CONTRACTURE"; "DUPUYTREN'S DISEASE"; "DUPUYTRENS CONTRACTURE"; "DUPUYTRENS DISEASE")	39
4	(CT D "dupuytren contracture" OR UT="dupuytren contracture" OR IT="dupuytren contracture" OR SH="dupuytren contracture") OR FT=dupuytren contracture	37
5	(CT D "dupuytrens contracture" OR UT="dupuytrens contracture" OR IT="dupuytrens contracture" OR SH="dupuytrens contracture") OR FT=dupuytrens contracture	36
6	(CT D "dupuytren's contracture" OR UT="dupuytren's contracture" OR IT="dupuytren's contracture" OR SH="dupuytren's contracture") OR FT=dupuytren's contracture	44
7	(CT D "dupuytren's disease" OR UT="dupuytren's disease" OR IT="dupuytren's disease" OR SH="dupuytren's disease") OR FT=dupuytren's disease	36
8	(CT D "dupuytrens disease" OR UT="dupuytrens disease" OR IT="dupuytrens disease" OR SH="dupuytrens disease") OR FT=dupuytrens disease	36
9	(CT D "dupuytren disease" OR UT="dupuytren disease" OR IT="dupuytren disease" OR SH="dupuytren disease") OR FT=dupuytren disease	36
10	(CT D "fibromatosis" OR UT="fibromatosis" OR IT="fibromatosis" OR SH="fibromatosis") OR FT=fibromatosis	10
11	CT="FIBROMATOSIS"	3
12	(CT D "palmar fibromatosis" OR UT="palmar fibromatosis" OR IT="palmar fibromatosis" OR SH="palmar fibromatosis") OR FT=palmar fibromatosis	0
13	(CT D "palmar fascia" OR UT="palmar fascia" OR IT="palmar fascia" OR SH="palmar fascia") OR FT=palmar fascia	5
14	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	57
15	(CT D "collagenase" OR UT="collagenase" OR IT="collagenase" OR SH="collagenase") OR FT=collagenase	355

#	Suchbegriffe	Ergebnis
16	CT=("COLLAGENASE"; "COLLAGENASE, CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM"; "COLLAGENASE, FIBROBLAST"; "COLLAGENASE, MICROBIAL"; "COLLAGENASES")	108
17	(CT D "collagenase clostridium histolyticum" OR UT="collagenase clostridium histolyticum" OR IT="collagenase clostridium histolyticum" OR SH="collagenase clostridium histolyticum") OR FT=collagenase clostridium histolyticum	2
18	(CT D "collagenase clostridium" OR UT="collagenase clostridium" OR IT="collagenase clostridium" OR SH="collagenase clostridium") OR FT=collagenase clostridium	3
19	(CT D "xiapex" OR UT="xiapex" OR IT="xiapex" OR SH="xiapex") OR FT=xiapex	0
20	(CT D "xiaflex" OR UT="xiaflex" OR IT="xiaflex" OR SH="xiaflex") OR FT=xiaflex	1
21	(CT D "AA4500" OR UT="AA4500" OR IT="AA4500" OR SH="AA4500") OR FT=AA4500	0
22	15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	355
23	14 AND 22	5
24	(23) AND PY=2010 to 2011 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	2

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Xiapex ist ein indirekter Vergleich erforderlich (Abschnitt 4.5.1). Zur Identifikation von Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, relevanten Datenbanken nach Studien mit Xiapex gesucht. Die durch die in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-150, Tabelle 4-151 und Tabelle 4-152) dargestellte Suchstrategie identifizierten Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3 prädefinierten Kriterien selektiert. Relevante Studien aus dieser systematischen Literaturrecherche bilden die Datengrundlage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Xiapex im Abschnitt 4.3.2.1.

Tabelle 4-150: Literaturrecherche Suchstrategie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie; Medline Direkt

Datenbankname	Medline Direkt
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	06.09.2011
Zeitsegment	1950 to 2011 week 35
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien (Filter auf Dokumenttyp „Clinical trial“ ist präzise (81.03%) und sensitiv (92.69%) (Glanville et al., 2006)).

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	21127033
2	(CT D "dupuytren contracture" OR UT="dupuytren contracture" OR IT="dupuytren contracture" OR SH="dupuytren contracture") OR FT=dupuytren contracture	1994
3	(CT D "dupuytren" OR UT="dupuytren" OR IT="dupuytren" OR SH="dupuytren") OR FT=dupuytren	2371
4	(CT D "dupuytren disease" OR UT="dupuytren disease" OR IT="dupuytren disease" OR SH="dupuytren disease") OR FT=dupuytren disease	1988
5	(CT D "dupuytren's disease" OR UT="dupuytren's disease" OR IT="dupuytren's disease" OR SH="dupuytren's disease") OR FT=dupuytren's disease	2050
6	(CT D "dupuytren's contracture" OR UT="dupuytren's contracture" OR IT="dupuytren's contracture" OR SH="dupuytren's contracture") OR FT=dupuytren's contracture	2121
7	3 OR 4 OR 5 OR 6	2371
8	(CT D "fasciectomy" OR UT="fasciectomy" OR IT="fasciectomy" OR SH="fasciectomy") OR FT=fasciectomy	220
9	(CT D "aponeurectomy" OR UT="aponeurectomy" OR IT="aponeurectomy" OR SH="aponeurectomy") OR FT=aponeurectomy	49
10	8 OR 9	264
11	7 AND 10	185
12	(11) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch AND (DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR DT=CLINICAL TRIAL)	17

Tabelle 4-151: Literaturrecherche Suchstrategie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie; EMBASE

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	06.09.2011
Zeitsegment	1947 to 2011 week 35
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006a und Wong 2006b (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	25006500
2	(CT D "dupuytren contracture" OR UT="dupuytren contracture" OR IT="dupuytren contracture" OR SH="dupuytren contracture") OR FT=dupuytren contracture	3076
3	(CT D "dupuytren" OR UT="dupuytren" OR IT="dupuytren" OR SH="dupuytren") OR FT=dupuytren	3454
4	CT=("DUPUYTREN"; "DUPUYTREN CONTRACTURE"; "DUPUYTREN DISEASE"; "DUPUYTREN'S CONTRACTURE")	3066
5	(CT D "dupuytren disease" OR UT="dupuytren disease" OR IT="dupuytren disease" OR SH="dupuytren disease") OR FT=dupuytren disease	3070
6	(CT D "dupuytren's disease" OR UT="dupuytren's disease" OR IT="dupuytren's disease" OR SH="dupuytren's disease") OR FT=dupuytren's disease	955
7	(CT D "dupuytren's contracture" OR UT="dupuytren's contracture" OR IT="dupuytren's contracture" OR SH="dupuytren's contracture") OR FT=dupuytren's contracture	3183
8	3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	3454
9	(CT D "fasciectomy" OR UT="fasciectomy" OR IT="fasciectomy" OR SH="fasciectomy") OR FT=fasciectomy	334
10	CT="FASCIECTOMY"	65
11	(CT D "aponeurectomy" OR UT="aponeurectomy" OR IT="aponeurectomy" OR SH="aponeurectomy") OR FT=aponeurectomy	107
12	CT="APONEURECTOMY"	17
13	9 OR 10 OR 11 OR 12	435
14	8 AND 13	304
15	DT="REVIEW"	1713618
16	14 NOT 15	290
17	random?/(Ti;Ab)	619408
18	double-blind?/(Ti;Ab)	119039
19	Placebo?	260358
20	17 OR 18 OR 19	803186
21	16 AND 20	19

#	Suchbegriffe	Ergebnis
22	(21) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	19

Tabelle 4-152: Literaturrecherche Suchstrategie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie; Cochrane

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	06.09.2011
Zeitsegment	CCTR93: 1948 to 2011 week 35 CDSR93: 1995 to 2011 week 35 CDAR94: 2002 to 2011 week 35 INAHTA: 2003 to 2011 week 35 NHSEED: 1995 to 2011 week 35

Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	694296
2	(CT D "dupuytren" OR UT="dupuytren" OR IT="dupuytren" OR SH="dupuytren") OR FT=dupuytren	46
3	CT=("DUPUYTREN CONTRACTURE"; "DUPUYTREN DISEASE"; "DUPUYTREN'S CONTRACTURE"; "DUPUYTREN'S DISEASE"; "DUPUYTRENS CONTRACTURE"; "DUPUYTRENS DISEASE")	39
4	(CT D "dupuytren disease" OR UT="dupuytren disease" OR IT="dupuytren disease" OR SH="dupuytren disease") OR FT=dupuytren disease	36
5	(CT D "dupuytren's disease" OR UT="dupuytren's disease" OR IT="dupuytren's disease" OR SH="dupuytren's disease") OR FT=dupuytren's disease	36
6	(CT D "dupuytren's contracture" OR UT="dupuytren's contracture" OR IT="dupuytren's contracture" OR SH="dupuytren's contracture") OR FT=dupuytren's contracture	44
7	(CT D "dupuytren contracture" OR UT="dupuytren contracture" OR IT="dupuytren contracture" OR SH="dupuytren contracture") OR FT=dupuytren contracture	37
8	CT=("DUPUYTREN CONTRACTURE"; "DUPUYTREN DISEASE"; "DUPUYTREN'S CONTRACTURE"; "DUPUYTREN'S DISEASE"; "DUPUYTRENS CONTRACTURE"; "DUPUYTRENS DISEASE")	39
9	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	46
10	(CT D "fasciectomy" OR UT="fasciectomy" OR IT="fasciectomy" OR SH="fasciectomy") OR FT=fasciectomy	17
11	(CT D "aponeurectomy" OR UT="aponeurectomy" OR IT="aponeurectomy" OR SH="aponeurectomy") OR FT=aponeurectomy	2
12	10 OR 11	19
13	9 AND 12	15
14	(13) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	15

Zur Identifikation von weiteren Untersuchungen zu unerwünschten Ereignissen und Rezidivraten wurde, wie in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben, eine separate

Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, die diese patientenrelevanten Parameter untersuchen. Die durch die in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-153, Tabelle 4-154 und Tabelle 4-155) dargestellte Suchstrategie identifizierten Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.3.2/4.2.2, Tabelle 4-121 prädefinierten Kriterien selektiert.

Tabelle 4-153: Literaturrecherche Suchstrategie für weitere Untersuchungen; Medline Direkt

Datenbankname	Medline Direkt
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	07.09.2011
Zeitsegment	1950 to 2011 week 35
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien (Filter auf Dokumenttyp „Clinical trial“ ist präzise (81.03%) und sensitiv (92.69%) (Glanville et al., 2006)).

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	21144672
2	(CT D "dupuytren" OR UT="dupuytren" OR IT="dupuytren" OR SH="dupuytren") OR FT=dupuytren	2374
6	CT=("DUPUYTREN CONTRACTURE"; "DUPUYTREN DISEASE"; "DUPUYTREN'S CONTRACTURE"; "DUPUYTREN'S DISEASE"; "DUPUYTRENS CONTRACTURE"; "DUPUYTRENS DISEASE")	1979
7	FT=(DUPUYTREN ; DUPUYTRENSCHEN ; DUPUYTRENSCHE)	2374
8	FT=dupuytren disease OR (CT D "dupuytren disease" OR UT="dupuytren disease" OR IT="dupuytren disease" OR SH="dupuytren disease")	1988
9	FT=dupuytren's disease OR (CT D "dupuytren's disease" OR UT="dupuytren's disease" OR IT="dupuytren's disease" OR SH="dupuytren's disease")	2052
10	FT=dupuytren's disease OR (CT D "dupuytren's disease" OR UT="dupuytren's disease" OR IT="dupuytren's disease" OR SH="dupuytren's disease")	1980
11	FT=dupuytren's contracture OR (CT D "dupuytren's contracture" OR UT="dupuytren's contracture" OR IT="dupuytren's contracture" OR SH="dupuytren's contracture")	1980
12	FT=dupuytren's contracture OR (CT D "dupuytren's contracture" OR UT="dupuytren's contracture" OR IT="dupuytren's contracture" OR SH="dupuytren's contracture")	2122
13	FT=dupuytren contracture OR (CT D "dupuytren contracture" OR UT="dupuytren contracture" OR IT="dupuytren contracture" OR SH="dupuytren contracture")	1994
14	FT=fibromatosis OR (CT D "fibromatosis" OR UT="fibromatosis" OR IT="fibromatosis" OR SH="fibromatosis")	11921
15	CT="FIBROMATOSIS"	9420
16	FT=palmar fibromatosis OR (CT D "palmar fibromatosis" OR UT="palmar fibromatosis" OR IT="palmar fibromatosis" OR SH="palmar fibromatosis")	57
17	FT=palmar fascia OR (CT D "palmar fascia" OR UT="palmar fascia" OR IT="palmar fascia" OR SH="palmar fascia")	178
18	2 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	14218
19	FT=recurrence OR (CT D "recurrence" OR UT="recurrence" OR IT="recurrence" OR SH="recurrence")	300494
20	CT=("RECURRENCE"; "RECURRENCES")	140438
21	FT=recurrent disease OR (CT D "recurrent disease" OR UT="recurrent disease" OR IT="recurrent disease" OR SH="recurrent disease")	8770
22	FT=recurrent contracture OR (CT D "recurrent contracture" OR UT="recurrent	17

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	contracture" OR IT="recurrent contracture" OR SH="recurrent contracture")	
23	FT=recurrent OR (CT D "recurrent" OR UT="recurrent" OR IT="recurrent" OR SH="recurrent")	169073
24	FT=extension OR (CT D "extension" OR UT="extension" OR IT="extension" OR SH="extension")	104108
25	FT=recurrence rate OR (CT D "recurrence rate" OR UT="recurrence rate" OR IT="recurrence rate" OR SH="recurrence rate")	13999
26	FT=extension rate OR (CT D "extension rate" OR UT="extension rate" OR IT="extension rate" OR SH="extension rate")	179
27	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26	499158
28	FT=safety OR (CT D "safety" OR UT="safety" OR IT="safety" OR SH="safety")	248332
29	CT="SAFETY"	29838
30	FT=adverse event OR (CT D "adverse event" OR UT="adverse event" OR IT="adverse event" OR SH="adverse event")	9464
31	FT=side effect OR (CT D "side effect" OR UT="side effect" OR IT="side effect" OR SH="side effect")	20811
32	FT=complication OR (CT D "complication" OR UT="complication" OR IT="complication" OR SH="complication")	153930
33	28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32	419500
34	18 AND 33	163
35	18 AND 27	2058
36	34 OR 35	2172
37	FT=xiapex OR (CT D "xiapex" OR UT="xiapex" OR IT="xiapex" OR SH="xiapex")	0
38	FT=xiaflex OR (CT D "xiaflex" OR UT="xiaflex" OR IT="xiaflex" OR SH="xiaflex")	1
39	FT=aa4500 OR (CT D "aa4500" OR UT="aa4500" OR IT="aa4500" OR SH="aa4500")	0
40	FT=collagenase OR (CT D "collagenase" OR UT="collagenase" OR IT="collagenase" OR SH="collagenase")	33481
41	CT=("COLLAGENASE"; "COLLAGENASE, CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM"; "COLLAGENASES")	10725
42	FT=collagenase clostridium histolyticum OR (CT D "collagenase clostridium histolyticum" OR UT="collagenase clostridium histolyticum" OR IT="collagenase clostridium histolyticum" OR SH="collagenase clostridium histolyticum")	9
43	37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42	33481
44	FT=fasciectomy OR (CT D "fasciectomy" OR UT="fasciectomy" OR IT="fasciectomy" OR SH="fasciectomy")	220
45	FT=aponeurectomy OR (CT D "aponeurectomy" OR UT="aponeurectomy" OR IT="aponeurectomy" OR SH="aponeurectomy")	49
46	44 OR 45	264
47	36 AND 43	17
48	36 AND 46	111
49	47 OR 48	122

#	Suchbegriffe	Ergebnis
50	(49) AND PY=1990 to 2011 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	93
51	(50) AND pps=Mensch AND DT=REVIEW	10
52	50 NOT 51	83

Tabelle 4-154: Literaturrecherche Suchstrategie für weitere Untersuchungen; EMBASE

Datenbankname EMBASE
Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche 06.09.2011
Zeitsegment 1947 to 2011 week 35
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006a und Wong 2006b (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	25023858
2	FT=dupuytren OR (CT D "dupuytren" OR UT="dupuytren" OR IT="dupuytren" OR SH="dupuytren")	3454
3	CT=("DUPUYTREN"; "DUPUYTREN CONTRACTURE"; "DUPUYTREN DISEASE"; "DUPUYTREN'S CONTRACTURE")	3066
4	FT=dupuytren disease OR (CT D "dupuytren disease" OR UT="dupuytren disease" OR IT="dupuytren disease" OR SH="dupuytren disease")	3070
5	FT=dupuytren's disease OR (CT D "dupuytren's disease" OR UT="dupuytren's disease" OR IT="dupuytren's disease" OR SH="dupuytren's disease")	17
6	FT=dupuytren's disease OR (CT D "dupuytren's disease" OR UT="dupuytren's disease" OR IT="dupuytren's disease" OR SH="dupuytren's disease")	955
7	FT=dupuytren's contracture OR (CT D "dupuytren's contracture" OR UT="dupuytren's contracture" OR IT="dupuytren's contracture" OR SH="dupuytren's contracture")	3183
8	FT=dupuytren's contracture OR (CT D "dupuytren's contracture" OR UT="dupuytren's contracture" OR IT="dupuytren's contracture" OR SH="dupuytren's contracture")	40
9	FT=dupuytren contracture OR (CT D "dupuytren contracture" OR UT="dupuytren contracture" OR IT="dupuytren contracture" OR SH="dupuytren contracture")	3076
10	FT=fibromatosis OR (CT D "fibromatosis" OR UT="fibromatosis" OR IT="fibromatosis" OR SH="fibromatosis")	3971
11	CT="FIBROMATOSIS"	2482
12	FT=palmar fibromatosis OR (CT D "palmar fibromatosis" OR UT="palmar fibromatosis" OR IT="palmar fibromatosis" OR SH="palmar fibromatosis")	3086
13	FT=fascia OR (CT D "fascia" OR UT="fascia" OR IT="fascia" OR SH="fascia")	18703
14	CT=("FASCIA"; "FASCIA PALMARIS")	8296
15	FT=palmar fascia OR (CT D "palmar fascia" OR UT="palmar fascia" OR IT="palmar fascia" OR SH="palmar fascia")	356
16	FT=palmar aponeurosis OR (CT D "palmar aponeurosis" OR UT="palmar aponeurosis" OR IT="palmar aponeurosis" OR SH="palmar aponeurosis")	366
17	CT=("APONEUROSIS"; "APONEUROSIS FIBROMA"; "APONEUROSIS	2018

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	PALMARIS"; "APONEUROTIC FIBROMATOSIS")	
18	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	26968
19	FT=recurrence OR (CT D "recurrence" OR UT="recurrence" OR IT="recurrence" OR SH="recurrence")	310850
20	CT=("RECURRENCE"; "RECURRENCE RATE")	125985
21	FT=recurrent disease OR (CT D "recurrent disease" OR UT="recurrent disease" OR IT="recurrent disease" OR SH="recurrent disease")	115150
22	FT=recurrent OR (CT D "recurrent" OR UT="recurrent" OR IT="recurrent" OR SH="recurrent")	283519
23	CT="RECURRENT DISEASE"	107250
24	FT=recurrence rate OR (CT D "recurrence rate" OR UT="recurrence rate" OR IT="recurrence rate" OR SH="recurrence rate")	33075
25	FT=extension OR (CT D "extension" OR UT="extension" OR IT="extension" OR SH="extension")	117315
26	CT=("EXTENSION"; "EXTENSION CONTRACTURE"; "EXTENSION CORD")	116
27	FT=extension rate OR (CT D "extension rate" OR UT="extension rate" OR IT="extension rate" OR SH="extension rate")	193
28	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27	565613
29	FT=safety OR (CT D "safety" OR UT="safety" OR IT="safety" OR SH="safety")	451400
30	CT="SAFETY"	89433
31	FT=adverse event OR (CT D "adverse event" OR UT="adverse event" OR IT="adverse event" OR SH="adverse event")	10641
32	CT=("ADVERSE EVENT"; "ADVERSE REACTION")	138433
33	FT=side effect OR (CT D "side effect" OR UT="side effect" OR IT="side effect" OR SH="side effect")	672314
34	FT=complication OR (CT D "complication" OR UT="complication" OR IT="complication" OR SH="complication")	1849813
35	CT=("COMPLICATION"; "POSTOPERATIVE INFECTION"; "SURGICAL INFECTION"; "WOUND INFECTION"; "PERIOPERATIVE COMPLICATION"; "POSTOPERATIVE COMPLICATION")	284580
36	29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35	2766989
37	18 AND 36	5534
38	18 AND 28	3616
39	FT=xiapex OR (CT D "xiapex" OR UT="xiapex" OR IT="xiapex" OR SH="xiapex")	3
40	FT=xiaflex OR (CT D "xiaflex" OR UT="xiaflex" OR IT="xiaflex" OR SH="xiaflex")	14
41	FT=collagenase OR (CT D "collagenase" OR UT="collagenase" OR IT="collagenase" OR SH="collagenase")	28463
42	CT="COLLAGENASE"	11130
43	CT=("COLLAGENASE"; "COLLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM"; "COLLAGENASE INJECTION")	11133

#	Suchbegriffe	Ergebnis
44	FT=collagenase clostridium histolyticum OR (CT D "collagenase clostridium histolyticum" OR UT="collagenase clostridium histolyticum" OR IT="collagenase clostridium histolyticum" OR SH="collagenase clostridium histolyticum")	13
45	39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44	28469
46	FT=fasciectomy OR (CT D "fasciectomy" OR UT="fasciectomy" OR IT="fasciectomy" OR SH="fasciectomy")	334
47	CT="FASCIECTOMY"	65
48	FT=aponeurectomy OR (CT D "aponeurectomy" OR UT="aponeurectomy" OR IT="aponeurectomy" OR SH="aponeurectomy")	107
49	CT="APONEURECTOMY"	17
50	46 OR 47 OR 48 OR 49	435
51	47 OR 50	435
52	38 AND 51	137
53	37 AND 51	79
54	52 OR 53	172
55	DT="review"	1715348
56	54 NOT 55	156
57	(56) AND PY=1990 to 2011 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	88

Tabelle 4-155: Literaturrecherche Suchstrategie für weitere Untersuchungen; Cochrane

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	06.09.2011
Zeitsegment	CCTR93: 1948 to 2011 week 35 CDSR93: 1995 to 2011 week 35 CDAR94: 2002 to 2011 week 35 INAHTA: 2003 to 2011 week 35 NHSEED: 1995 to 2011 week 35

Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	694343
2	FT=dupuytren OR (CT D "dupuytren" OR UT="dupuytren" OR IT="dupuytren" OR SH="dupuytren")	46
3	CT=("DUPUYTREN CONTRACTURE"; "DUPUYTREN DISEASE"; "DUPUYTREN'S CONTRACTURE"; "DUPUYTREN'S DISEASE"; "DUPUYTRENS CONTRACTURE"; "DUPUYTRENS DISEASE")	39
4	FT=dupuytren disease OR (CT D "dupuytren disease" OR UT="dupuytren disease" OR IT="dupuytren disease" OR SH="dupuytren disease")	36
5	FT=dupuytren's disease OR (CT D "dupuytren's disease" OR UT="dupuytren's disease" OR IT="dupuytren's disease" OR SH="dupuytren's disease")	36
6	FT=dupuytren's contracture OR (CT D "dupuytren's contracture" OR UT="dupuytren's contracture" OR IT="dupuytren's contracture" OR SH="dupuytren's contracture")	44
7	FT=dupuytren contracture OR (CT D "dupuytren contracture" OR UT="dupuytren contracture" OR IT="dupuytren contracture" OR SH="dupuytren contracture")	37
8	FT=dupuytren's contracture OR (CT D "dupuytren's contracture" OR UT="dupuytren's contracture" OR IT="dupuytren's contracture" OR SH="dupuytren's contracture")	36
9	FT=fibromatosis OR (CT D "fibromatosis" OR UT="fibromatosis" OR IT="fibromatosis" OR SH="fibromatosis")	10
10	CT="FIBROMATOSIS"	3
11	FT=palmar fibromatosis OR (CT D "palmar fibromatosis" OR UT="palmar fibromatosis" OR IT="palmar fibromatosis" OR SH="palmar fibromatosis")	0
12	FT=palmar aponeurosis OR (CT D "palmar aponeurosis" OR UT="palmar aponeurosis" OR IT="palmar aponeurosis" OR SH="palmar aponeurosis")	1
13	FT=palmar fascia OR (CT D "palmar fascia" OR UT="palmar fascia" OR IT="palmar fascia" OR SH="palmar fascia")	5
14	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	58
15	FT=recurrence OR (CT D "recurrence" OR UT="recurrence" OR IT="recurrence" OR SH="recurrence")	19593
16		

#	Suchbegriffe	Ergebnis
17	CT=("RECURRENCE"; "RECURRENCES")	10878
18	FT=recurrence rate OR (CT D "recurrence rate" OR UT="recurrence rate" OR IT="recurrence rate" OR SH="recurrence rate")	1754
19	FT=recurrent disease OR (CT D "recurrent disease" OR UT="recurrent disease" OR IT="recurrent disease" OR SH="recurrent disease")	732
20	FT=recurrent contracture OR (CT D "recurrent contracture" OR UT="recurrent contracture" OR IT="recurrent contracture" OR SH="recurrent contracture")	0
21	FT=extension OR (CT D "extension" OR UT="extension" OR IT="extension" OR SH="extension")	4032
22	FT=extension rate OR (CT D "extension rate" OR UT="extension rate" OR IT="extension rate" OR SH="extension rate")	0
23	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	23787
24	FT=safety OR (CT D "safety" OR UT="safety" OR IT="safety" OR SH="safety")	48751
25	CT="SAFETY"	3334
26	FT=adverse event OR (CT D "adverse event" OR UT="adverse event" OR IT="adverse event" OR SH="adverse event")	3774
27	FT=adverse reaction OR (CT D "adverse reaction" OR UT="adverse reaction" OR IT="adverse reaction" OR SH="adverse reaction")	970
28	FT=side effect OR (CT D "side effect" OR UT="side effect" OR IT="side effect" OR SH="side effect")	12882
29	FT=complication OR (CT D "complication" OR UT="complication" OR IT="complication" OR SH="complication")	11239
30	CT=("COMPLICATION, POSTOPERATIVE"; "COMPLICATIONS, INTRAOPERATIVE"; "COMPLICATIONS, POSTOPERATIVE")	13003
31	24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	79251
32	15 AND 31	17
33	15 AND 23	16
34	FT=xiapex OR (CT D "xiapex" OR UT="xiapex" OR IT="xiapex" OR SH="xiapex")	0
35	FT=xiaflex OR (CT D "xiaflex" OR UT="xiaflex" OR IT="xiaflex" OR SH="xiaflex")	1
36	FT=collagenase OR (CT D "collagenase" OR UT="collagenase" OR IT="collagenase" OR SH="collagenase")	355
37	CT=("COLLAGENASE"; "COLLAGENASE, CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM"; "COLLAGENASE, MICROBIAL")	88
38	FT=collagenase clostridium histolyticum OR (CT D "collagenase clostridium histolyticum" OR UT="collagenase clostridium histolyticum" OR IT="collagenase clostridium histolyticum" OR SH="collagenase clostridium histolyticum")	2
39	34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38	355
40	FT=fasciectomy OR (CT D "fasciectomy" OR UT="fasciectomy" OR IT="fasciectomy" OR SH="fasciectomy")	17
41	FT=aponeurectomy OR (CT D "aponeurectomy" OR UT="aponeurectomy" OR IT="aponeurectomy" OR SH="aponeurectomy")	2

#	Suchbegriffe	Ergebnis
42	40 OR 41	19
43	39 OR 42	372
44	33 AND 43	10
45	32 AND 43	5
46	44 OR 45	12

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Suchstrategien für das zu bewertende Arzneimittel Xiapex

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden, wurde am 05. September 2011 eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den gängigen medizinischen Studienregistern durchgeführt. Es wurde gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung eine Studienregistersuche in den Datenbanken *clinicaltrials.gov*, *clinicalstudyresults.org* sowie über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt.

Alle in den einzelnen Studienregistern identifizierten Studien mit Xiapex wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien von 2 unabhängigen Personen selektiert und für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Xiapex eingeschlossen, oder begründet ausgeschlossen. Relevante RCT wurden in den Abschnitten 4.3.1.1.3 (Nutzen) und 4.3.2.1.1.3 (indirekter Vergleich mit RCT) und folgenden ausgewertet. Relevante Nicht-RCT wurden in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 und folgenden ausgewertet.

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.09.2011
Suchstrategie	Dupuytren OR Dupuytren's Disease OR Dupuytren's Contracture OR Dupuytren Contracture OR Dupuytren Disease [condition] AND Xiapex OR Xiaflex OR collagenase OR collagenase histolyticum OR AA4500 [intervention] AND all [recruitment status]

Treffer

11

In der Datenbank *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* konnten elf Studien identifiziert werden (Tabelle 4-156).

Tabelle 4-156: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittels Xiapex aus der Studienregistersuche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Status	Main ID	Public Title	Date of Registration
Not recruiting	ACTRN12610001045000	An open-label study to assess the safety, tolerability and multiple-dose pharmacokinetics of AA4500 0.58 mg in subjects with Dupuytren's contractures.	29.11.2010
Not recruiting	NCT00533273	Non-US Study of AA4500 (XIAFLEX™, Proposed Name) in the Treatment of Dupuytren's Contracture	20.09.2007
Not recruiting	NCT00528424	AA4500 (XIAFLEX™, Proposed Name) in the Treatment of Dupuytren's Contracture	11.09.2007
Not recruiting	NCT00528606	AA4500 (XIAFLEX™, Proposed Name) in the Treatment of Dupuytren's Contracture	11.09.2007
Not recruiting	NCT00528840	Safety and Efficacy Study of AA4500 (XIAFLEX™, Proposed Name) in the Treatment of Dupuytren's Contracture	11.09.2007
Not recruiting	NCT00528931	A Pharmacokinetic Study of AA4500 (XIAFLEX™, Proposed Name) in Subjects With Dupuytren's Contracture	11.09.2007
Not recruiting	ACTRN12607000217404	An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of AA4500 in the Treatment of Subjects With Dupuytren's Contracture	20.04.2007
Not recruiting	ACTRN12607000216415	A Placebo Controlled Study of the Safety and Efficacy of AA4500 in the Treatment of Subjects With Dupuytren's Contracture Followed by an Open-Label Extension Phase	20.04.2007
Not recruiting	NCT00260429	Collagenase in the Treatment of Dupuytren's Disease	29.11.2005
Not recruiting	NCT00014742	Phase III Randomized Study of Collagenase in Patients With Residual Stage Dupuytren's Disease	10.04.2001

Studienregister ClinicalTrials.gov

Internetadresse <http://clinicaltrials.gov/>

Datum der Suche 05.09.2011

Suchstrategie Dupuytren OR Dupuytren's Disease OR Dupuytren's Contracture OR Dupuytren Contracture OR Dupuytren Disease [condition] AND Xiapex OR Xiaflex OR collagenase OR collagenase histolyticum

OR AA4500 [intervention]

Treffer 13In der Datenbank *ClinicalTrials.gov* konnten 13 Studien identifiziert werden (Tabelle 4-157).Tabelle 4-157: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien des zu bewertenden Arzneimittels Xiapex aus der Studienregistersuche in *ClinicalTrials.gov*

Status	Study
Not yet recruiting	An Open-label Study to Assess the Safety and Efficacy of Concurrent Administration of Two Injections of AA4500 0.58 mg Into the Same Hand of Subjects With Multiple Dupuytren's Contractures Condition: Dupuytren's Contracture Intervention: Biological: AA4500 collagenase clostridium histolyticum NCT ID: NCT01407068 Other IDs: AUX-CC-864
Completed Has Results	AA4500 (XIAFLEX™, Proposed Name) in the Treatment of Advanced Dupuytren's Disease Condition: Advanced Dupuytren's Disease Intervention: Biological: collagenase clostridium histolyticum NCT ID: NCT00528424 Other IDs: AUX-CC-858
Completed Has Results	Non-US Study of AA4500 (XIAFLEX™, Proposed Name) in the Treatment of Advanced Dupuytren's Disease Condition: Advanced Dupuytren's Disease Intervention: Biological: collagenase clostridium histolyticum NCT ID: NCT00533273 Other IDs: AUX CC 859
Completed Has Results	AA4500 (XIAFLEX™, Proposed Name) in the Treatment of Dupuytren's Contracture Condition: Dupuytren's Contracture Intervention: Biological: collagenase clostridium histolyticum NCT ID: NCT00528606 Other IDs: AUX-CC-857
Completed Has Results	Safety and Efficacy Study of AA4500 (XIAFLEX™, Proposed Name) in the Treatment of Advanced Dupuytren's Disease Condition: Advanced Dupuytren's Disease Intervention: Biological: collagenase clostridium histolyticum NCT ID: NCT00528840 Other IDs: AUX-CC-856
Completed	Collagenase in the Treatment of Dupuytren's Disease

Status	Study
Has Results	Condition: Dupuytren's Disease Intervention: Biological: collagenase clostridium histolyticum NCT ID: NCT00260429 Other IDs: DUPY 303
Recruiting	Treatment Of Dupuytren's Contracture With Collagenase Clostridium Histolyticum Injection (Xiapex) Condition: Dupuytren's Contracture Intervention: Drug: Xiapex NCT ID: NCT01229436 Other IDs: B1531002
Completed	A Pharmacokinetic Study of AA4500 (XIAFLEX™, Proposed Name) in Subjects With Dupuytren's Contracture Condition: Dupuytren's Contracture Intervention: Biological: Clostridial Collagenase for Injection (AA4500) NCT ID: NCT00528931 Other IDs: AUX-CC-855
Enrolling by invitation	Long-term Observational Evaluation of Subjects Treated With AA4500 in Studies AUX-CC-854, AUX-CC-856, AUX-CC-857/AUX-CC-858 and AUX-CC-859 Condition: Advanced Dupuytren's Disease Intervention: Other: No Intervention NCT ID: NCT00954746 Other IDs: AUX-CC-860
Recruiting	Efficacy and Safety of Xiaflex Injection for Treatment of Dupuytren's Contracture of the Thumb Condition: Dupuytren's Contracture Intervention: Biological: clostridial collagenase injectable NCT ID: NCT01265420 Other IDs: IHtSC-Thumb 101
Recruiting	Safety and Efficacy of Delayed Manipulation After Xiaflex Treatment in Subjects With Dupuytren's Contracture Condition: Dupuytren's Disease Intervention: Biological: Clostridial collagenase injectable NCT ID: NCT01226121 Other IDs: IHtSC-Delay 101
Unknown †	Phase II Randomized Study of Collagenase in Patients With Residual Type Dupuytren's Disease Condition: Dupuytren's Contracture Intervention: Drug: collagenase NCT ID: NCT00004409

Status	Study
	Other IDs: 199/13297, SUNY-SB-FDR001373, DUPY-101, DUPY-202, SUNY-SB-431-1007A, SUNY-SB-431-8804B, SUNY-SB-431-X2020
Unknown †	Phase III Randomized Study of Collagenase in Patients With Residual Stage Dupuytren's Disease Condition: Dupuytren's Contracture Intervention: Drug: collagenase NCT ID: NCT00014742 Other IDs: 199/15764, SUNY-SB-FDR001437

Zusätzlich wurde nach Studien in der Datenbank clinicalstudyresults.org gesucht. Über die vorgegebene Eingabemaske konnte keine zutreffende Auswahl zum zu bewertenden Arzneimittel getroffen werden. Es konnten demzufolge keine weiteren Studien identifiziert werden.

Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	11.01.2011
Suchstrategie	Über die vorgegebene Eingabemaske konnte keine zutreffende Auswahl zum zu bewertenden Arzneimittel Xiapex getroffen werden.
Treffer	0

Die Studienregister-Suche bildet die Studiensituation der von Pfizer initiierten und gesponserten Studien ab und umfasst das Entwicklungsprogramm der für die Zulassung von Xiapex zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur durchgeführten klinischen Studien.

Zusätzlich zu den in Studienregistern erfassten klinischen Studien wurden weitere Studien mit Xiapex in Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur durchgeführt, die nicht in einem öffentlich zugänglichen Register gelistet sind. Zwei klinische Studien (AUX-CC-851/852 und AUX-CC-853) mussten aus technischen Problemen bei der Herstellung einer Produktcharge, die zur Rückschmelzung bei der Lagerung des lyophilisierten Pulvers führten, abgebrochen werden. Weder der Studienabbruch noch die Implementierung der erforderlichen Maßnahmen beeinflussen die Durchführung anderer Studien (Tabelle 4-163). Daten beider Studien wurden sowohl für die amerikanische *Biologic License Application* (BLA) als auch für die europäische Marktzulassung berücksichtigt.

Suchstrategien für die Vergleichstherapie partielle Fasziektomie

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten für die Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden, wurde am 05. September 2011 eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der zweckmäßigen

Vergleichstherapie partielle Fasziektomie in den gängigen medizinischen Studienregistern durchgeführt. Es wurde gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung eine Studienregistersuche in den Datenbanken clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)* durchgeführt.

Alle in den einzelnen Studienregistern identifizierten Studien zur partiellen Fasziektomie wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien von 2 unabhängigen Personen selektiert und für die Zusatznutzenbewertung von Xiapex eingeschlossen, oder begründet ausgeschlossen. Relevante RCT wurden in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 und folgenden ausgewertet. Relevante Nicht-RCT wurden in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 und folgenden ausgewertet.

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.09.2011
Suchstrategie	Dupuytren OR Dupuytren's Disease OR Dupuytren's Contracture OR Dupuytren Contracture OR Dupuytren Disease [condition] AND fasciectomy OR aponeurectomy OR limited fasciectomy OR subtotal fasciectomy OR partial fasciectomy NOT Xiapex OR Xiaflex OR collagenase OR collagenase histolyticum OR AA4500 [intervention] AND all [recruitment status]
Treffer	5

In der Datenbank *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* konnten 5 Studien identifiziert werden (Tabelle 4-158).

Tabelle 4-158: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien mit der Vergleichstherapie aus der Studienregistersuche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Status	Main ID	Public Title	Date of Registration
Not recruiting	ISRCTN58554745	Percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy in Dupuytren's disease	06.06.2011
Recruiting	NTR2215	A pilot randomized controlled trial comparing the effect of minimal invasive technique vs. standard (dermo)fasciectomy surgery in patients with secondary Dupuytren's contracture on convalescence, contraction correction and recurrence rate.	12.02.2010
Recruiting	NTR1692	A pilot randomized controlled trial comparing the effect of minimal invasive technique vs. standard (dermo)fasciectomy surgery in patients with primary Dupuytren's contracture on convalescence, contracture correction and recurrence rate.	02.03.2009
Not recruiting	ISRCTN12186234	Randomised controlled trial comparing dermofasciectomy and full thickness skin grafting vs fasciectomy and Z-plasties for the surgical treatment of Dupuytren's contracture of the hand.	30.09.2004
Not recruiting	ISRCTN61718349	Comparison of fasciotomy with fasciectomy in the treatment of Dupuytren's contracture	12.09.2003

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	06.09.2011
Suchstrategie	fasciectomy OR aponeurectomy OR limited fasciectomy OR subtotal fasciectomy OR partial fasciectomy [search terms]
Treffer	2

In der Datenbank *ClinicalTrials.gov* konnten 2 Studien identifiziert werden (Tabelle 4-159).

Tabelle 4-159: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien der Vergleichstherapie aus der Studienregistersuche in *ClinicalTrials.gov*

Status	Study
Not yet recruiting	<p>Dupuytren's Disease and Extracorporeal Shockwave Therapy (DupuyShock-2010)</p> <p>Condition: Dupuytren Contracture</p> <p>Interventions: Device: Intervention - ESWT Storz Duolith [0.35mJ/mm²]; Device: CONTROL SHAM-ESWT Storz Duolith [0.01mJ/mm²]</p> <p>NCT ID: NCT01184586</p> <p>Other IDs: DupuyShock-2010</p>
Completed	<p>Health-Related Quality of Life in Patients With Dupuytren's Disease</p> <p>Condition: Dupuytren's Contracture</p> <p>Intervention:</p> <p>NCT ID: NCT00468949</p> <p>Other IDs: Jun 13</p>

Zusätzlich wurde nach Studien in der Datenbank clinicalstudyresults.org gesucht. Über die vorgegebene Eingabemaske konnte keine zutreffende Auswahl zum zu bewertenden Arzneimittel getroffen werden. Es konnten demzufolge keine weiteren Studien identifiziert werden.

Studienregister	clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	06.09.2011
Suchstrategie	Über die vorgegebene Eingabemaske konnte keine zutreffende Auswahl zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie getroffen werden.
Treffer	0

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Tabelle 4-160 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene Studien –RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xiapex

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
1	Watt AJ, Curtin CM, Hentz VR. Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: 8-year Follow-up. J Hand Surg Am. 2010 Apr;35(4):534-9, 539.	Studientyp: retrospektiver Review
2	Watt AJ, Hentz VR. Collagenase clostridium histolyticum: a novel nonoperative treatment for Dupuytren's disease. International Journal of Clinical Rheumatology. April 2011, Vol. 6, No. 2, 123-133.	Studientyp: Review

Tabelle 4-161 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene Studien –RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
1	Jerosch-Herold C, Shepstone L, Chojnowski AJ, Larson D, Barrett E, Vaughan SP. Night-time splinting after fasciectomy or dermo-fasciectomy for Dupuytren's contracture: a pragmatic, multi-centre, randomised controlled trial. BMC Musculoskelet Disord. 2011 Jun 21;12:136.	Intervention: „Splinting“
2	Jerosch-Herold C, Shepstone L, Chojnowski AJ, Larson D. Splinting after contracture release for Dupuytren's contracture (SCoRD): protocol of a pragmatic, multi-centre, randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord. 2008 Apr 30;9:62.	Studientyp: Protokoll
3	Baker RP, Field J, Gozzard C, Wyatt MC, Robertson Y. Does postoperative hand elevation reduce swelling? A randomized study. J Hand Surg Eur Vol. 2010 Mar;35(3):192-4.	Intervention: „Hand elevation“
4	Roush TF, Stern PJ. Results following surgery for recurrent Dupuytren's disease. J Hand Surg Am. 2000 Mar;25(2):291-6.	Studientyp: retrospektive Follow-up-Analyse
5	Gschwind C, Fricker R, Lacher G, Jung M. Does peri-operative guanethidine prevent reflex sympathetic dystrophy? J Hand Surg Br. 1995 Dec;20(6):773-5.	Endpunkte: „Tourniquet time“
6	Howard K, Simison AJ, Morris A, Bhalaik V. A prospective randomised trial of absorbable versus non-absorbable sutures for wound closure after fasciectomy for Dupuytren's contracture. J Hand Surg Eur Vol. 2009 Oct;34(5):618-20.	Endunkte: “Time with the Wound”
7	Jerosch-Herold C, Shepstone L, Chojnowski A, Larson D. Severity of contracture and self-reported disability in patients with Dupuytren's contracture referred for surgery. J Hand Ther. 2011 Jan-Mar;24(1):6-10.	Intervention: „Splinting“

Tabelle 4-162 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene Studien – weitere Untersuchungen

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
1	Anwar, M. U., S. K. Al Ghazal, et al. (2007). "Results of Surgical Treatment of Dupuytren's Disease in Women: A Review of 109 Consecutive Patients." <i>Journal of Hand Surgery</i> 32(9): 1423-1428.	Intervention: Fasziektomie und Dermofasziektomie
2	Badalamente, M. A. and L. C. Hurst (2000). "Enzyme injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease." <i>Journal of Hand Surgery</i> 25(4): 629-636.	bereits in 4.3.1 berücksichtigt
3	Badalamente, M. A. and L. C. Hurst (2007). "Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture." <i>The Journal of hand surgery</i> 32(6): 767-774.	bereits in 4.3.1 berücksichtigt
4	Badalamente, M. A., L. C. Hurst, et al. (2002). "Collagen as a clinical target: nonoperative treatment of Dupuytren's disease." <i>The Journal of hand surgery</i> 27(5): 788-798.	bereits in 4.3.1 berücksichtigt
5	Brenner, P. (2002). "Dupuytren's disease of ring and little finger." <i>Orthopedics and Traumatology</i> 10(2): 138-158.	Publikationstyp: Review
6	Citron, N. D. and V. Nunez (2005). "Recurrence after surgery for Dupuytren's disease: a randomized trial of two skin incisions." <i>Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)</i> 30(6): 563-566.	bereits in 4.3.1 berücksichtigt
7	Constantinou, E. and M. Deutinger (1996). "Ergebnisse nach operativer behandlung der Dupuytren'schen kontraktur	Intervention: keine „imitierte“ Fasziektomie, da immer die angrenzende, makroskopisch unveränderte Palmar-Aponeurose mitentfernt wurde
8	De Maglio, A., R. Timo, et al. (1996). "Dupuytren's disease: recurrence and extension treated by selective aponeurectomy. A clinical review of 124 cases." <i>La Chirurgia degli organi di movimento</i> 81(1): 43-48.	Endpunkte: unerwünschte Ereignisse nicht berichtet
9	Evans, R. B., P. C. Dell, et al. (2002). "A clinical report of the effect of mechanical stress on functional results after fasciectomy for Dupuytren's contracture." <i>Journal of Hand Therapy</i> 15(4): 331-339.	Intervention: „Splint“
10	Gilpin, D., S. Coleman, et al. (2010). "Injectable collagenase <i>Clostridium histolyticum</i> : a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease." <i>The Journal of hand surgery</i> 35(12): 2027-2038.	bereits in 4.3.1 berücksichtigt
11	Howard, K., A. J. M. Simison, et al. (2009). "A prospective randomised trial of absorbable versus non-absorbable sutures for wound closure after fasciectomy for Dupuytren's contracture." <i>Journal of Hand Surgery: European Volume</i> 34(5): 618-620.	Endunkte: „Time with the Wound“
12	Hurst, L. C., M. A. Badalamente, et al. (2009). "Injectable collagenase <i>clostridium histolyticum</i> for Dupuytren's contracture." <i>The New England journal of medicine</i> 361(10): 968-979.	bereits in 4.3.1 berücksichtigt
13	Jerosch-Herold, C., L. Shepstone, et al. (2008). "Splinting after contracture release for Dupuytren's contracture (SCoRD): protocol of a pragmatic, multi-centre, randomized controlled trial." <i>BMC musculoskeletal disorders</i> 9: 62.	Studientyp: Protokoll
14	Jerosch-Herold, C., L. Shepstone, et al. (2011). "Night-time splinting after fasciectomy or dermo-fasciectomy for Dupuytren's contracture: A pragmatic, multi-centre, randomised controlled trial." <i>BMC musculoskeletal disorders</i> 12.	Intervention: „Splinting“

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
15	Liu, Y. and C. Winby York-Kwan (1991). "Dupuytren's disease among the Chinese in Taiwan." <i>Journal of Hand Surgery</i> 16(5): 779-786.	Endpunkte: keine unerwünschten Ereignisse
16	Nelson, R., A. Higgins, et al. "The Wide-Awake Approach to Dupuytren's Disease: Fasciectomy under Local Anesthetic with Epinephrine." <i>Hand</i> (New York, N.Y.).	keine Vollpublikation
17	Reuben, S. S., R. Pristas, et al. (2006). "The incidence of complex regional pain syndrome after fasciectomy for Dupuytren's contracture: A prospective observational study of four anesthetic techniques." <i>Anesthesia and Analgesia</i> 102(2): 499-503.	Intervention: verschiedene Anästhesieverfahren
18	Roush, T. F. and P. J. Stern (2000). "Results following surgery for recurrent Dupuytren's disease." <i>Journal of Hand Surgery</i> 25(2): 291-296.	Endpunkte: unerwünschte Ereignisse / Rezidivrate nicht berichtet
19	Skoff, H. D. (2004). "The surgical treatment of Dupuytren's contracture: a synthesis of techniques." <i>Plastic and reconstructive surgery</i> 113(2): 540-544.	Intervention: „Open Palm“ und „Synthesis Surgical Technique“
20	Ullah, A. S., J. J. Dias, et al. (2009). "Does a 'firebreak' full-thickness skin graft prevent recurrence after surgery for Dupuytren's contracture?: a prospective, randomised trial." <i>The Journal of bone and joint surgery. British volume</i> 91(3): 374-378.	bereits in 4.3.1 berücksichtigt
21	van Rijssen, A. L. and P. M. N. Werker (2006). "Percutaneous needle fasciotomy in dupuytren's disease." <i>Journal of Hand Surgery</i> 31(5): 498-501.	bereits in 4.3.1 berücksichtigt
22	Watt, A. J., C. M. Curtin, et al. (2010). "Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: 8-year Follow-up." <i>The Journal of hand surgery</i> 35(4): 534-539.	Studientyp: Review

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-163 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
AUX-CC-851/852	ja	ja	nein	ja (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008b)	nein	nein
AUX-CC-853	ja	ja	nein	ja (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008c)	nein	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-164 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
keine laufenden Studien						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine laufenden Studien						
nichtkontrollierte Studien						
AUX-CC-860	nein	ja	nein	ja* (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2011)	ja (ClinicalTrials.gov, 2011b)	nein
AUX-CC-861	nein	ja	nein	nein	ja (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011d) (Australian New Zealand Clinical Trials Registry, 2011b)	nein
AUX-CC-864	nein	ja	nein	nein	ja (ClinicalTrials.gov, 2011a)	nein
ACTRN12607000217404	nein	ja	nein	nein	ja (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011c) (Australian New Zealand Clinical Trials Registry, 2011a)	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
B1531002	nein	ja	nein	nein	ja (ClinicalTrials.gov , 2011i)	nein
IHtSC-Thumb 101	nein	ja	nein	nein	ja (ClinicalTrials.gov , 2011d)	nein
IHtSC-Delay 101	nein	ja	nein	nein	ja (ClinicalTrials.gov , 2011h) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011j)	

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
*Ergebnisse aus einer Zwischenauswertung verfügbar

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-165 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-165 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Die Methodik der in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen RCT wird nach den Kriterien des CONSORT-Statement in Tabelle 4-165 bis Tabelle 4-172 dargestellt.

Die Methodik nicht randomisierter Studien aus Abschnitt 4.3.2.3 ist gemäß dem STROBE-Statement in Tabelle 4-173 bis Tabelle 4-191 dargestellt. In den Publikationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie partielle Fasziektomie (Tabelle 4-170 - Tabelle 4-172 und Tabelle 4-175 bis Tabelle 4-191) wurde nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden. Ebenfalls wurde in der Studie AUX-CC-860 (Tabelle 4-173) kein primäres Zielkriterium definiert.

Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AUX-CC-857

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von bis zu 3 Injektionen von Xiapex bezüglich Reduzierung der Kontraktur im primären Gelenk bei der Dupuytren'schen Krankheit im Vergleich zu Placebo. Das primäre Gelenk war entweder MP oder PIP. Sekundäres Ziel: Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von bis zu 3 Injektionen von Xiapex im Vergleich zu Placebo-Injektionen bezüglich der Reduzierung der Kontraktur in den anderen Gelenken bei der Dupuytren'schen Krankheit
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblind, randomisiert 2:1 Zuteilungsverhältnis, placebokontrolliert
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	308 (204 zu 104)
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: mind. 18 Jahre, Dupuytren'sche Krankheit mit einer Kontraktur von 20-80° am PIP und 20-100° am MP-Gelenk an mind. 1 Finger, der noch nicht mit AA4500 behandelt wurde Positiver „Tischplattentestest“ Guter Gesundheitszustand <i>Informed consent</i> Nicht schwanger, Geburtenkontrolle Ausschlusskriterien: Schwanger Chronische Krankheit an der Hand Vorbehandlung der Dupuytren'schen Krankheit Allergisch gegen Collagenase oder eine andere Substanz Hatte bereits vor 30 Tagen eine Collagenase-Behandlung Antikoagulanz Medikation Vorgeschichte mit Schlaganfall oder ähnlichem
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	16 Zentren in den Vereinigten Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Bis zu 3 Injektionen von 0,58 mg Xiapex (AA4500) direkt in den Strang im Gelenk,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	Bis zu 3 Injektionen von Placebo (Saccharose)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wirksamkeit: Klinischer Erfolg, klinische Verbesserung, Grad der Kontraktur und des Bewegungsradius Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, klinische Laborparameter, Immunogenität, Vitalwerte und Greifkraft der Hand
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahlberechnung für jeden Gelenktyp: Geschätzte <i>Response-Rate</i> =80% für PIP / 70% für MP; Signifikanzniveau: 0,05 und Power: 80%
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden nach Gelenk und Schweregrad stratifiziert und danach im Verhältnis 2:1 zugunsten Xiapex randomisiert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales IVRS-System
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Das zentrale IVRS-System zur Randomisierung wurde von Etrials, 4000 Aerial Center Parkway, Morrisville, NC, USA, zur Verfügung gestellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Behandler und Beurteiler waren verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ITT-Analyse Wirksamkeits-Endpunkte: P-Werte wurden für erste und letzte Injektion für das primäre für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		alle Endpunkte dargestellt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen: Gelenke und Schweregrad (nur für den Endpunkt „Klinischer Erfolg“)
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Abbildung 65
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 308 b) 308 c) 306
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient : 28. August 2007 Letzter Patient: 14. April 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

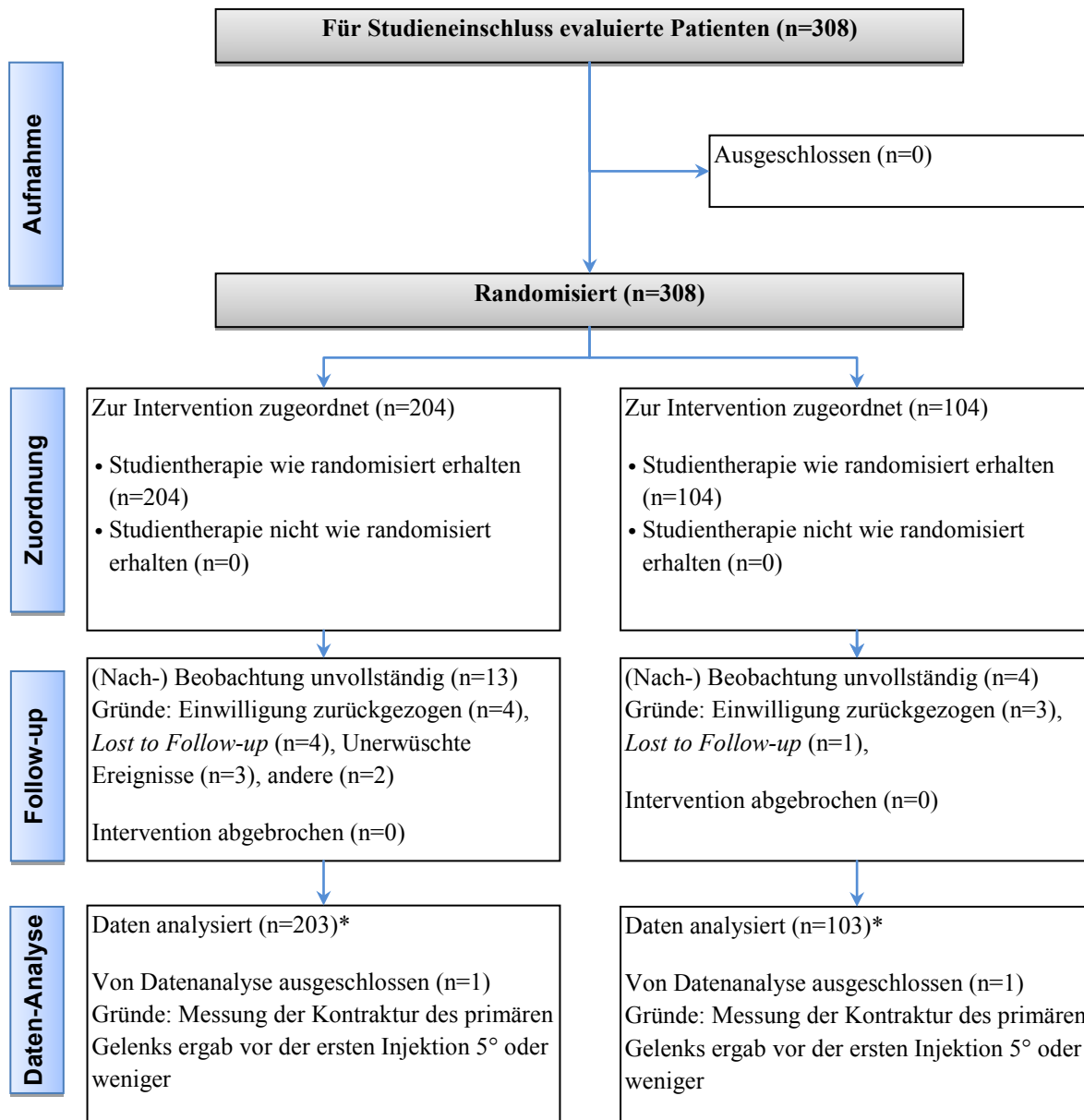


Abbildung 65 (Anhang): Flussdiagramm AUX-CC-857

*Modifizierte ITT-Population

Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AUX-CC-859

Item	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel: Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von bis zu 3 Injektionen von Xiapex bezüglich Reduzierung der Kontraktur im primären Gelenk bei der Dupuytren'schen Krankheit im Vergleich zu Placebo-Injektionen. Das primäre Gelenk war entweder MP oder PIP</p> <p>Sekundäres Ziel: Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von bis zu 3 Injektionen von Xiapex im Vergleich zu Placebo-Injektionen bezüglich der Reduzierung der Kontraktur in den anderen Gelenken bei der Dupuytren'schen Krankheit</p> <p>Tertiäres Ziel: Beurteilung der Rezidivrate in den Gelenken, die erfolgreich behandelt wurden (nach 12 Monaten).</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>1.Phase: doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert (90 Tage)</p> <p>2.Phase: Erweiterung der 1. Phase: <i>open-label</i></p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	66 (45 zu 21)
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	5 Zentren in Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Bis zu 3 Injektionen von 0,58 mg Xiapex (AA45000) direkt in den Strang im Gelenk,</p> <p>Bis zu 3 Injektionen von Placebo</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Wirksamkeit: Klinischer Erfolg, Zeit bis zum klinischen Erfolg, klinische Verbesserung, prozentuale Veränderung der Kontraktur, Bewegungsradius und die Rezidivrate</p> <p>Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, klinische Laborparameter, Immunogenität, Vitalwerte und Handgreifkraft</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahlberechnung für jeden Gelenktyp: Geschätzte <i>Response-Rate</i> =80% für PIP /

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		70% für MP; Signifikanzniveau: 0,05 und Power: 80 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden nach Gelenk und Schweregrad stratifiziert und danach im Verhältnis 2:1 zugunsten Xiapex randomisiert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales IVRS-System
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Das zentrale IVRS-System zur Randomisierung wurde von Etrials, 4000 Aerial Center Parkway, Morrisville, NC, USA, zur Verfügung gestellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Behandler und Beurteiler waren verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ITT-Analyse Wirksamkeits-Endpunkte: P-Werte wurden für erste und letzte Injektion für das primäre Gelenk für alle Endpunkte dargestellt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen: Gelenke und Schweregrad (nur für den Endpunkt: Klinischer Erfolg)
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Abbildung 66
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 66 b) 66 c) 66

Item	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Xiapex: n=0 Placebo: n=3 (Einwilligung zurückgezogen (n=3))
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient Aufnahme in die doppelblinde Phase: 24. August 2007 Letzter Patient bei Abschluss der doppelblinden Phase: 21. Januar 2008 Letzter Patient bei Abschluss der <i>open-label</i> -Phase: 29. September 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

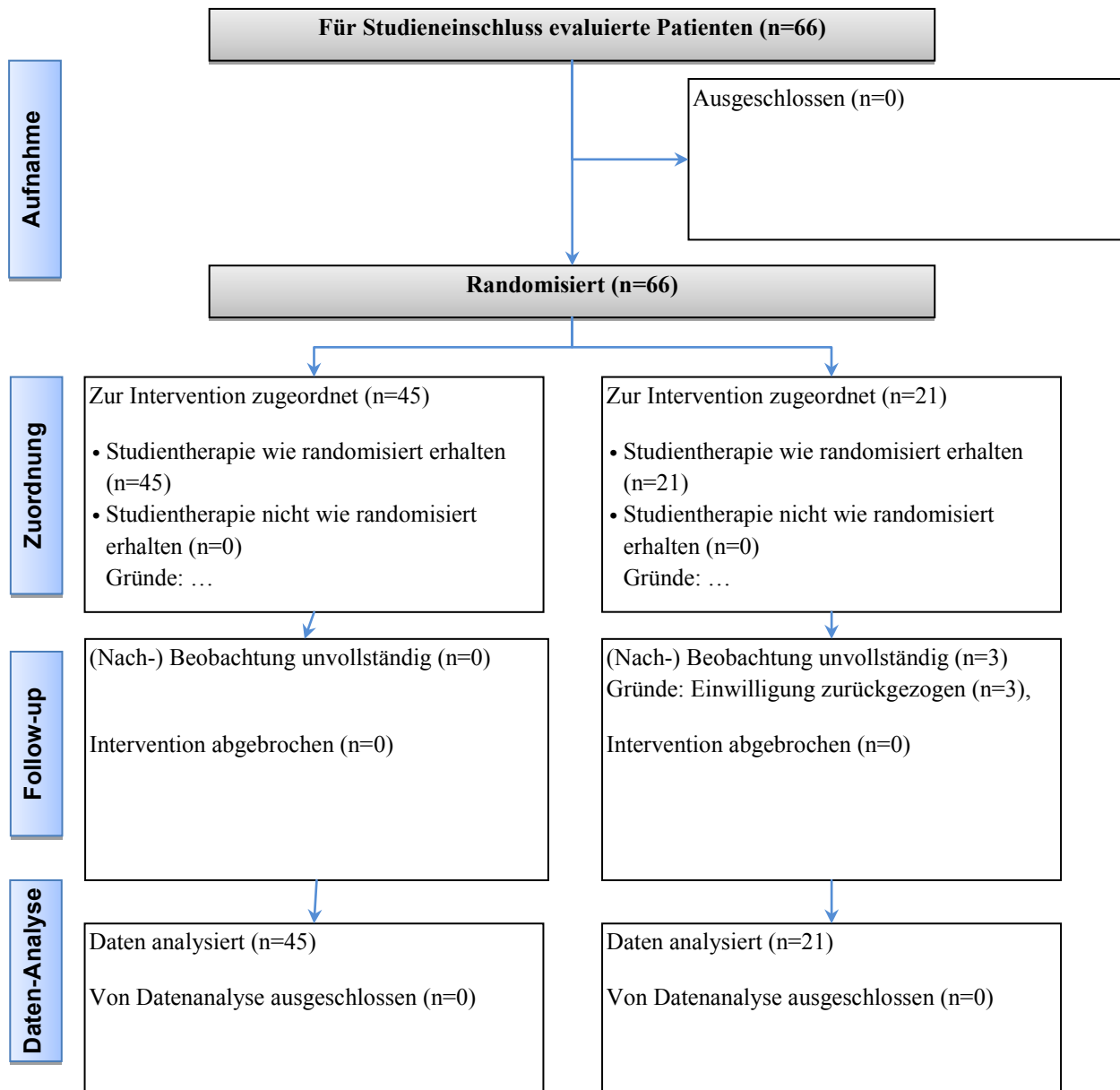


Abbildung 66 (Anhang): Flussdiagramm AUX-CC-859

Tabelle 4-167 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DUPY-101

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel: Die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Injektion von Xiapex im Vergleich zu Placebo-Injektionen bezüglich der Reduzierung der Kontraktur im primären Gelenk bei der Dupuytren'schen Krankheit zu beurteilen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblind, randomisiert, 1:1 Zuteilungsverhältnis, placebokontrolliert
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	Gesamt: 49 Patienten Analyse A (Patienten mit MP-Gelenk): 18 Patienten im Xiapex-Arm 18 Patienten im Placebo-Arm Analyse B (Patienten mit PIP-Gelenk): 7 Patienten im Xiapex-Arm 6 Patienten im Placebo-Arm
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Mindestens 18 Jahre, jedes Geschlecht, jede Rasse (gebärfähige Frauen mussten zustimmen, weiterhin eine akzeptable Methode der Geburtenkontrolle zu benutzen) Dupuytren'sche Kontraktur mit <i>fixed flexion deformity</i> der Finger von mindestens 20-30 Grad (mit tastbarem Strang) Positiver „Tischplattentest“ (simultanes Platzieren der betroffenen Finger und der Handfläche flach auf eine Tischoberfläche) Bereitschaft an der Studie teilzunehmen und die Anforderungen einzuhalten durch Unterschreiben einer Einverständniserklärung Verständnis des Visitenplans und Fähigkeit, ihn einzuhalten; Fähigkeit, den Studienprozeduren und –instruktionen zu folgen; Einverständnis, Begleitmedikation und unerwünschte Ereignisse genau und konsistent zu berichten Ausschlusskriterien: Stillende oder schwangere Frauen (Beweis durch Urin-Schwangerschaftstest) Teilnahme an einer Studie mit einer investigativen Medikation innerhalb 30 Tagen vor Start dieser Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Operation für Dupuytren'sche Kontraktur innerhalb von 30 Tagen vor Start dieser Studie</p> <p>Immunsupprimiert oder HIV positiv (Testen war nicht vorausgesetzt)</p> <p>Vorgeschichte von wesentlicher Erkrankung, inklusive: hepatische, renale, kardiovaskuläre, respiratorische, endokrine, neurologische hämatologische Krankheit oder Psychose</p> <p>Vorgeschichte von Stauungsinsuffizienz, Angina oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Start</p> <p>Vorgeschichte von illegalem Drogenmissbrauch oder Alkoholismus innerhalb des letzten Jahres</p> <p>Vorgeschichte von infektiöser Krankheit innerhalb von 2 Wochen vor Injektion</p> <p>Vorgeschichte von chronischer oder Kräfte zehrender Krankheit</p> <p>Hatte IgE Antikörper gegen Collagenase über 15 ng/ml</p> <p>Hatte bekannte Allergie auf Collagenase oder andere inaktive Inhaltsstoffe in der Collagenase Injektion</p> <p>Jeglicher Umstand der nach der Meinung des Prüfarztes den Patienten ungeeignet zur Aufnahme in die Studie macht, oder der die Auswertung der Medikation unmöglich machen würde</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1 Zentrum in den Vereinigten Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	1 Injektion von 0,58 mg Xiapex (AA45000) direkt in den Strang im Gelenk, 1 Placebo-Injektion
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Wirksamkeit: Klinischer Erfolg mit Verbesserung des Bewegungsradius und der Griffstärke, Klinischer Erfolg mit Verbesserung des Bewegungsradius, Klinischer Erfolg, Veränderung des Bewegungsradius, Greifkraft, Zeit bis zur normalen Kontraktur</p> <p>Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, Immunogenität</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	<p>Gesamt: N=49</p> <p>Analyse A (Patienten mit MP-Gelenk): N=18 Xiapex Arm</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		N=18 Placebo Arm Analyse B (Patienten mit PIP-Gelenk): N=7 Xiapex Arm N=6 Placebo Arm
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Studie A: Mit einem Signifikanzlevel von 0,05 und einer statistischen Power von 0,80 wurde eine Fallzahl von 13 Patienten pro Gruppe geschätzt. Um dem wahrscheinlichen Verlust von Teilnehmern entgegenzuwirken wurden 18 Patienten pro Studienarm aufgenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Studienabbrüche
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Randomisierung in 4er Blöcken 1:1. Prüfarzt vergab Identifikationsnummern an Patienten für die ein Studien Pharmazist per vordefiniertem Randomisierungsschema die Behandlung zuordnete
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In 4er Blöcken
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Geheimhaltung durch Verblindung des Prüfarztes; Prüfarzt fordert am Tag der Behandlung den Pharmazisten auf, die jeweilige Behandlung für bestimmte Patientennummer vorzubereiten. Pharmazist kontrollierte Randomisierungscode. Geheimhaltung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angabe
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Behandler und Beurteiler waren verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Aussehen der Injektionen, so dass durch visuelle Inspektion kein Unterschied zu erkennen war.
12	Statistische Methoden	Keine Angabe
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäranalyse "Klinischer Erfolg": Fisher's exakter Test Für „Zeit bis zur normalen Kontraktur“: Kaplan-Meier Methode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäranalyse: Veränderung der Kontraktur, Veränderung des Bewegungsradius und Griffstärke mittels ANOVA, klinischer Erfolg mittels CMH Test Sicherheitsvariablen: Tabellen und Fisher's exakter Test für Gesamtanzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Abbildung 67
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 49 b) 49 c) 49
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Ausschlüsse
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient aufgenommen: Januar 1998 Letzter Patient aufgenommen: Februar 1999
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

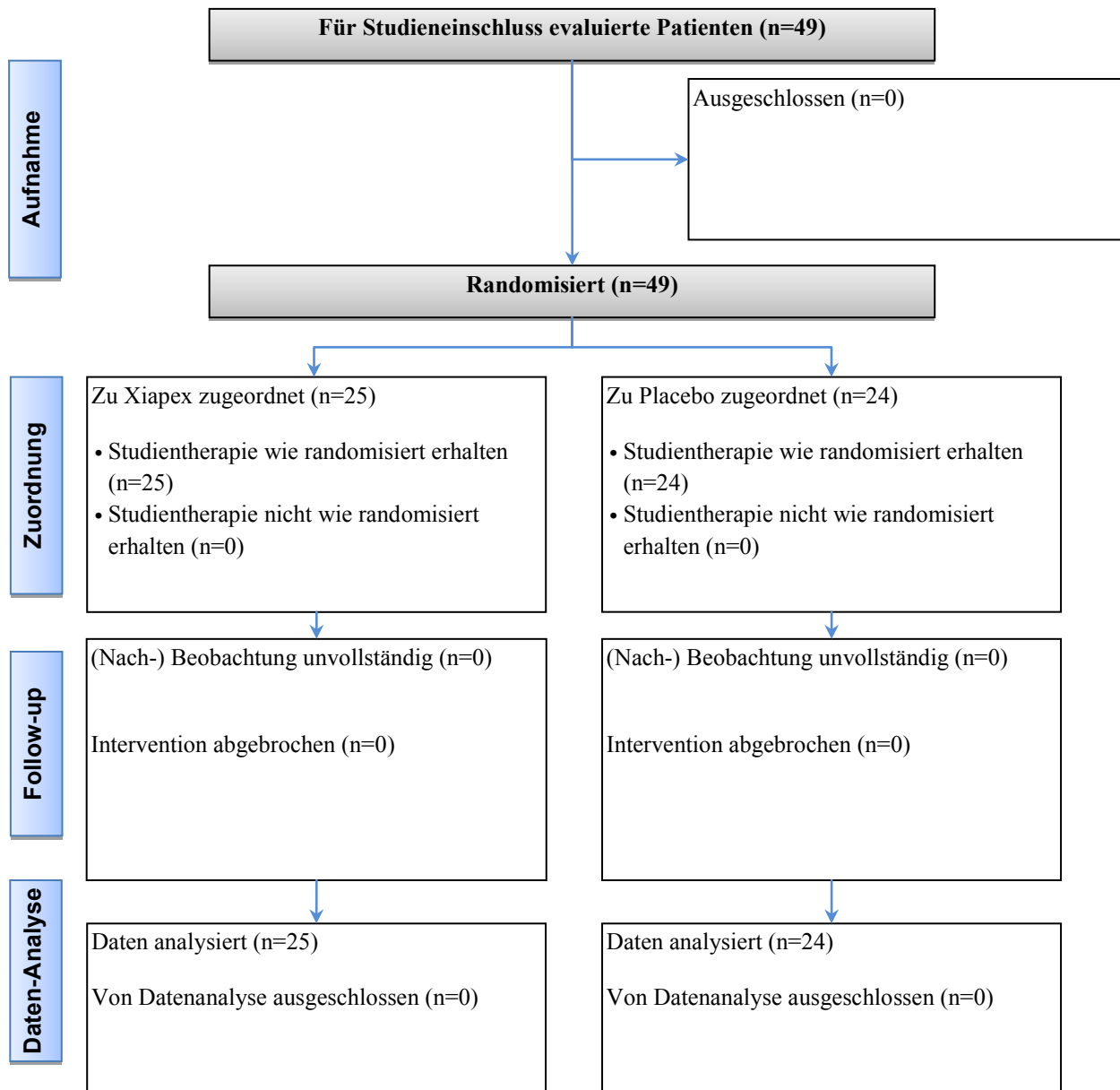


Abbildung 67 (Anhang): Flussdiagramm DUPY-101

Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DUPY-202

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Gabe von Xiapex im Vergleich zu Placebo bezüglich der Reduzierung der Kontraktur im primären Gelenk und bei Veränderung des Bewegungsradius bei der Dupuytren'schen Krankheit zu beurteilen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dosisfindung-Studie 1. Phase: doppelblind, placebokontrolliert randomisiert, 1:1:1:1 Zuteilungsverhältnis 2. Phase: <i>open-label</i>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	80 (2500 U:18,5000 U:22 10000 U: 23, Placebo: 17)
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 Zentren in den Vereinigten Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Xiapex-Injektion Placebo-Injektion
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wirksamkeit: Klinischer Erfolg, , Bewegungsradius Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, Begleitmedikamentation, Greifkraft
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahlberechnung für jeden Gelenktyp
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Der Randomisierungscode wurde vom Pharmazeutn geführt und war nicht vor Studienende und nach Schließung der Studien-Datenbank verfügbar
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung: Ingenix 131 Morristown Road Basking Ridge, NJ 07920, USA
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Behandler und Beurteiler waren verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ITT-Analyse Wirksamkeits-Endpunkte: P-Werte wurden für das primäre Gelenk für alle Endpunkte dargestellt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen: Gelenke
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Abbildung 68
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 80 b) 80 c) 80
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Xiapex: n=8 nicht eingehaltene Termine (n=6), kein ausreichender <i>Response</i> (n=1), <i>Lost to Follow-up</i> (n=1) Placebo: n=4 nicht eingehaltene Termine (n=1), Tod (n=1), <i>Lost to Follow-up</i> (n=2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient: 6. April 1999 Letzter Patient: 17. März 2003
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

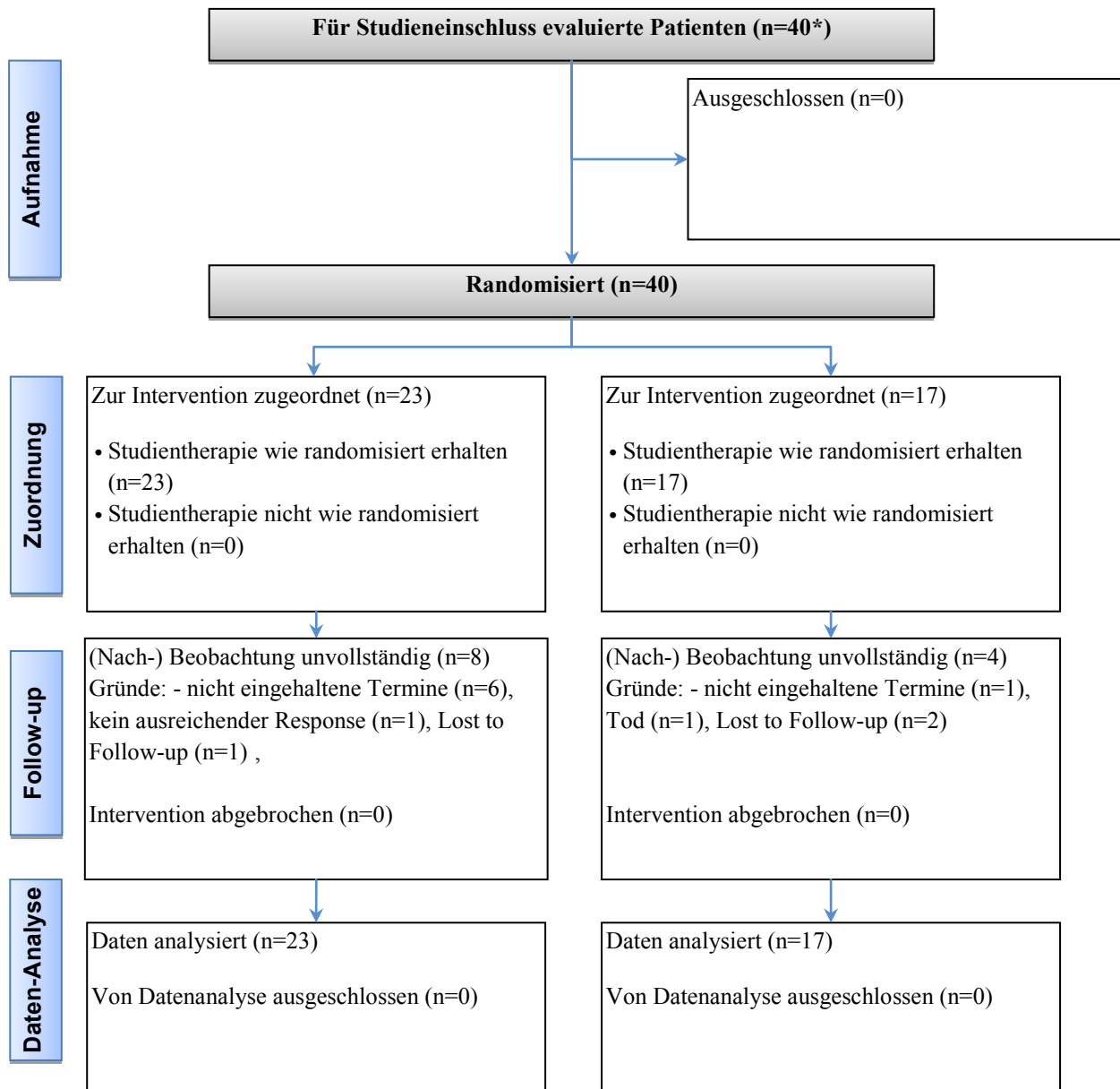


Abbildung 68 (Anhang): Flussdiagramm DUPY-202

* nur Patienten betrachtet, die entweder 10000 U Xiapex oder Placebo bekommen haben

Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DUPY-303

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel: Die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Gabe von bis zu 3 Injektionen von Xiapex im Vergleich zu Placebo-Injektionen bezüglich der Reduzierung der Kontraktur im primären Gelenk bei der Dupuytren'schen Krankheit zu beurteilen. Das primäre Gelenk war entweder MP oder PIP.</p> <p>Sekundäres Ziel: Die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Gabe von bis zu 3 Injektionen von Xiapex im Vergleich zu Placebo-Injektionen hinsichtlich der Reduzierung der Kontraktur in den anderen Gelenken bei der Dupuytren'schen Krankheit zu beurteilen</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblind, randomisiert 2:1 Zuteilungsverhältnis, placebokontrolliert
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>mind. 18 Jahre, Dupuytren'sche Krankheit mit einer Kontraktur von 20 - 80° am PIP und 20-100° am MP-Gelenk an mind. einem Finger, der noch nicht mit AA4500 behandelt wurde Positiver „Tischplattentest“ Guter Gesundheitszustand <i>Informed consent</i> Nicht schwanger, Geburtenkontrolle</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Schwanger Chronische Krankheit an der Hand Vorbehandlung der Dupuytren'schen Krankheit Allergisch gegen Collagenase oder eine andere Substanz Hatte bereits vor 30 Tagen eine Collagenase-Behandlung Antikoagulanz Medikation Vorgeschichte mit Schlaganfall oder ähnlichem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1 Zentrum in den Vereinigten Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Bis zu 3 Injektionen von 0,58 mg Xiapex (AA45000) direkt in den Strang im Gelenk, Bis zu 3 Injektionen von Placebo (Saccharose)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wirksamkeit: Klinischer Erfolg, Grad der Kontraktur und der Bewegungsradius, Klinischer Erfolg im sekundären oder tertiären Gelenk Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, Begleitmedikation, klinische Laborparameter, Immunogenität, Vitalwerte und Handgreifkraft
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahlberechnung für jeden Gelenktyp: Geschätzte Response-Rate=80% für PIP / 70% für MP; Signifikanzniveau: 0.05 und Power: 80 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden nach Gelenk und Schweregrad stratifiziert und danach im Verhältnis 2:1 zugunsten Xiapex randomisiert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Jedes zu behandelnde Gelenk wurde separat entweder zu AA4500 oder Placebo randomisiert durch die Verwendung eines Block-Designs nach Lage und Gelenk (MP oder PIP) im Verhältnis 2:1 zu gunsten von AA4500.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung: Ingenix 131 Morristown Road Basking Ridge, NJ 07920, USA
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Behandler und Beurteiler waren verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ITT-Analyse Wirksamkeit-Endpunkte: P-Werte wurden für erste und letzte Injektion für das primäre Gelenk für alle Endpunkte dargestellt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen: Gelenke und Schweregrad (nur für den Endpunkt: „Klinischer Erfolg“)
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Abbildung 69
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 35 b) 35 c) 35
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Xiapex: n=2 Nichteinhalten von Terminen (n=1), unbekannt (n=1) Placebo: n=0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient: 28. August 2007 Letzter Patient: 14. April 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

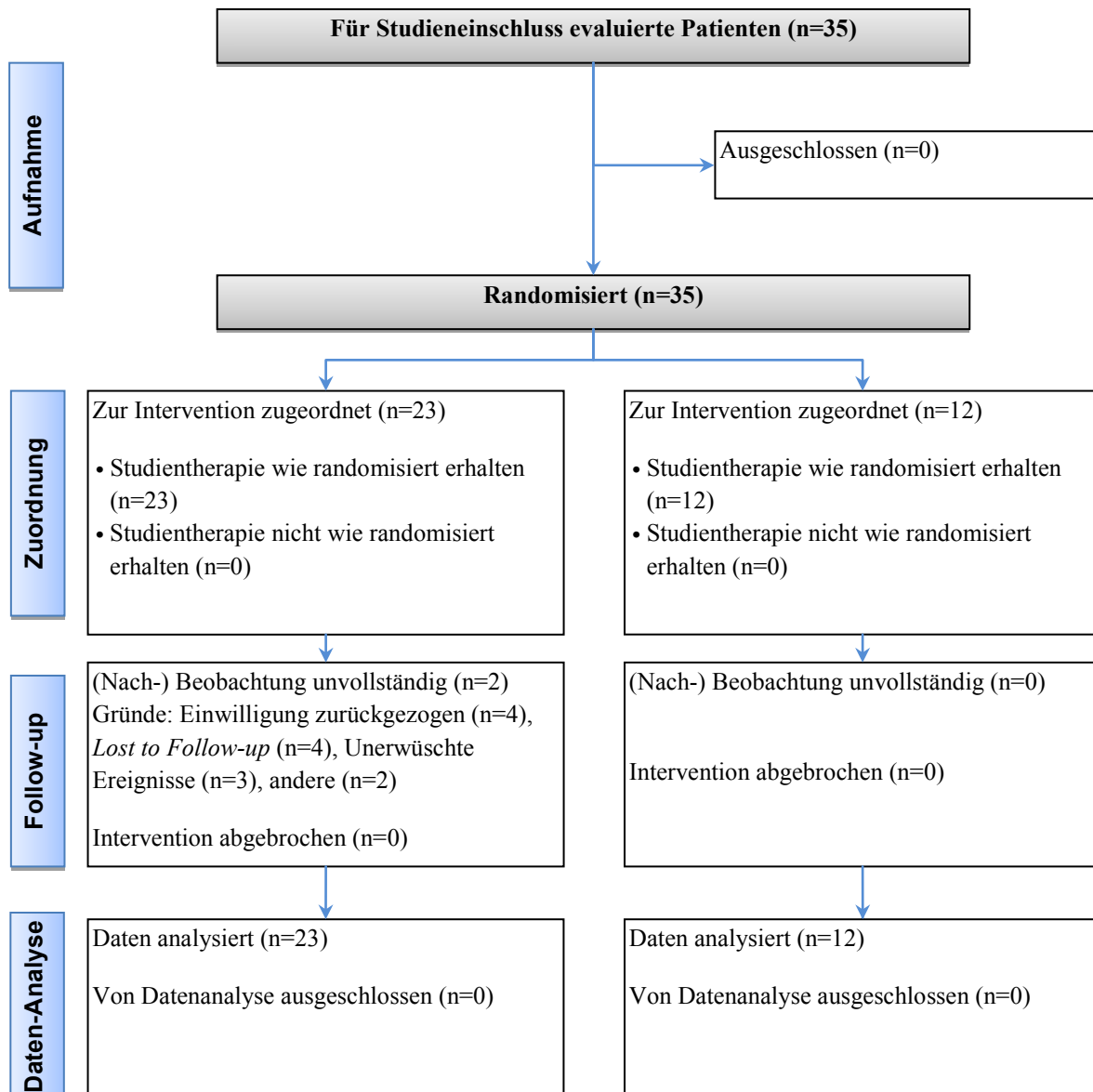


Abbildung 69 (Anhang): Flussdiagramm DUPY-303

Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Citron et al., 2005

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung, ob eine Fasziektomie mittels Längsschnitt und Z-Plastik zu einer verringerten Rezidiv-Häufigkeit führt als mittels modifiziertem Bruner-Schnitt
-	Methoden	
3	Studiendesign	Prospektiv, randomisiert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Patienten wurden konsekutiv eingeschlossen und behandelt. Das Zuteilungsverhältnis (Patienten mit Z-Plastik im Verhältnis zu Patienten mit Bruner-Schnitt) war 1:1,6.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Eingeschlossen wurden ambulante Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur in nur einem Strang und unabhängig vom Grad der Kontraktur. Bei Patienten mit der Erkrankung in beiden Händen wurde nur der erste Eingriff in die Studie eingeschlossen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Nelson Hospital, Wimbledon, London, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Operationen wurden unter Voll- oder Teilnarkose vom Senior-Autor der Studie oder einem Assistenzarzt unter Anleitung des Hauptautors durchgeführt. Während des Eingriffs wurde sichtbares Dupuytren-Gewebe entfernt und das Tourniquet gelöst, bevor die Blutstillung durchgeführt und die Wunde geschlossen wurde. Bevor mit Mobilisierung begonnen wurde, erhielten Patienten für 2 Wochen eine Gipslonguette in voller Streckung der Hand. Kapsulektomie des proximalen Interphalangealgelenks wurde nicht durchgeführt, aber bei 1 Patient wurde das vordere Fingerband „befreit“. Bei einem weiteren Patienten wurde in einem zweiten Eingriff während derselben Operation der Zeigefinger „befreit“.
6	Zielkriterien	Volle Korrektur während der Operation („full correction oat surgery“) Mittlere Kontraktur, präoperativ und 2 Jahre postoperativ Rezidiv- und Ausbreitungsrate Unerwünschte Ereignisse/Komplikationen
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	Die Zahl der Patienten mit voller Korrektur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	während der Operation wird berichtet. Rezidiv wurde durch neu unter der Haut im Operationsbereich auftretende Knoten definiert. Ausbreitung im betroffenen Strang wurde durch eine proximal oder distal zum Operationsbereich Neuerkrankung definiert. Kontraktur war kein Kriterium für Rezidiv oder Ausbreitung, sodass Rezidiv ohne Kontraktur bereits als Rezidiv gewertet wurde. Patienten wurden jährlich über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren oder bis zum Auftreten von Rezidiv oder Ausbreitung der Erkrankung beobachtet. Die Nachbeobachtung in einer Spezialklinik wurde durch einen Assistenzarzt, der nicht an der Operation beteiligt gewesen war, durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	100 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine Fallzahlbestimmung durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	100 Nummern kleiner 10 (0-9) wurden mittels von einem Statistiker mithilfe eines automatischen Nummerngenerators erzeugt und auf kleine Karten geschrieben, diese in undurchsichtige, weiße Umschläge gesteckt und gemischt. Die Umschläge wurden anschließend von 1 bis 100 nummeriert und unmittelbar vor der Operation in korrekter Reihenfolge gezogen. Der gezogene Umschlag wurde entweder vom behandelnden Arzt oder einem Mitglied des Operationsteams geöffnet. Patienten mit gerader Nummer (einschließlich 0) wurden der Gruppe mit Z-Plastik und Patienten mit ungerader Nummer der Gruppe mit Bruner-Schnitt zugeteilt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	S.o.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	S.o.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	S. Punkt 8

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	S. Punkt 8
11	Verblindung	Es wurde keine Verblindung durchgeführt.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Der Arzt, der die Nachbeobachtung durchführte, war nicht an der Operation beteiligt gewesen und konnte beide Gruppen aufgrund des identischen Operationsmusters (zickzackförmige Narbe) nicht unterscheiden, hatte allerdings Einsicht in die Patientenakte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	S. Punkt 5
12	Statistische Methoden	Rezidiv-, Ausbreitungs-, und Komplikationsraten wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	S. o.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	104 Patienten wurden für die Studie evaluiert. Davon wurden 100 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert (Abbildung 70)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 62 Patienten wurden in die Gruppe mit Bruner-Schnitt und 38 Patienten in die Gruppe mit Z-Plastik eingeteilt. b) 61 Patienten mit Bruner-Schnitt und 38 Patienten mit Z-Plastik wurden operiert. c) 47 Patienten mit Bruner-Schnitt und 33 Patienten mit Längsschnitt wurden in der Analyse berücksichtigt. 46 Patienten mit Bruner-Schnitt und 33 Patienten mit Z-Plastik durchliefen den kompletten Beobachtungszeitraum von mindestens 2 Jahren.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Gruppe mit Bruner-Schnitt wurde 1 Patient vor dem geplanten Eingriff ausgeschlossen, da aufgrund psychologischer Probleme absehbar war, dass er nicht kooperieren würde. 6 Patienten (7 Stränge) waren doppelt randomisiert worden, da beide Hände von der Erkrankung betroffen waren. Nur die erste Operation wurde in die Analyse eingeschlossen. 8 Patienten kehrten nicht zur Nachbeobachtung zurück. 1 Patient in der Gruppe mit Z-Plastik erhielt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Dermofasziektomie aufgrund einer Vorgeschichte von Rezidiven an der anderen Hand. 4 Patienten kehrten nicht zur Nachbeobachtung zurück.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Februar 1998 bis August 2002
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Patienten wurden jährlich über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren oder bis zum Auftreten von Rezidiv oder Ausbreitung der Erkrankung beobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach Beendigung des für die Nachbeobachtung geplanten Zeitraums beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

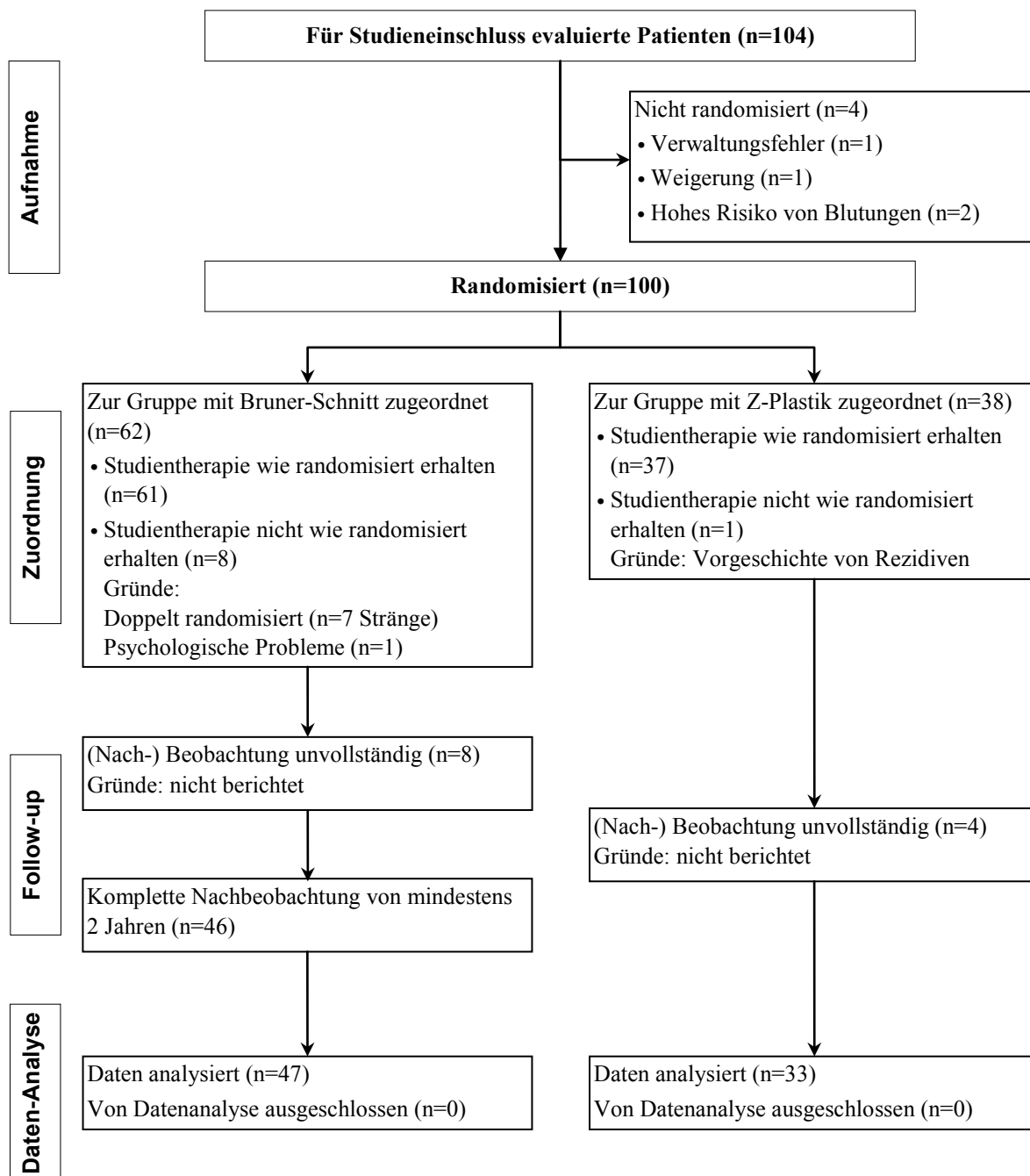


Abbildung 70 (Anhang): Flussdiagramm Citron et al., 2005

Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ullah et al., 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung, ob die Rezidivrate nach Fasziektomie zur Korrektur der Dupuytren'schen Kontraktur im proximalen Interphalangeal (PIP)-Gelenk durch ein „Feuerschneisen“ Hauttransplantat mit Vollhaut verringert wird
-	Methoden	
3	Studiendesign	Prospektiv, randomisiert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Patienten wurden konsekutiv eingeschlossen und behandelt. Das Zuteilungsverhältnis (Patienten mit im Verhältnis zu Patienten ohne Hauttransplantation) war 1:1,02 bzw. 1:1,05 (Hände bzw. Finger).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur im PIP
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Eingeschlossen wurden Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur im PIP >30°. Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits an der betroffenen Hand operiert worden waren, die mit Antikoagulanzen behandelt wurden, oder die nicht in der Lage waren, Fragebögen auszufüllen, die Einwilligungserklärung zu unterschreiben oder Nachfolgeuntersuchungen wahrzunehmen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	University Hospitals of Leicester, Leicester, England
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden von den beiden Senior-Autoren der Studie operiert. Der Operationsverlauf wurde vor dem Eingriff abgestimmt. Finger wurden nach longitudinalem Einschnitt untersucht. Fibröse Stränge und Knoten wurden identifiziert und vor ihrer Entfernung aufgezeichnet. Nach Korrektur der Kontraktur wurde eine Z-Plastik durchgeführt. Sorgfältige Blutstillung wurde nach Lösen des Tourniquets durchgeführt und es wurde untersucht, ob sich die Haut spannungsfrei schließen ließ. Bei Patienten ohne Hauttransplantation wurde die Z-Plastik geschlossen. Bei Patienten mit Hauttransplantation wurde die palmare Haut entfernt und die Schadstellen mit Vollhaut, die der Ellenbogenbeuge oder der Innenseite des Arms entnommen wurde, abgedeckt. Das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Transplantat wurde mithilfe von 5-0-Vicryl-Fäden gesichert. Ein Kompressionsverband mit palmarer Gipslonguette wurde angelegt und die Hand mithilfe einer Schlinge über Nacht angehoben, bevor der Patient entlassen wurde.
6	Zielkriterien	Grad der Kontraktur, ihre Korrektur und die Bewegungsfähigkeit des Metacarpophalangeal (MCP)-Gelenks und des PIP Unerwünschte Ereignisse/Komplikationen
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Der Grad der Kontraktur, ihre Korrektur und die Bewegungsfähigkeit des MCP und des PIP wurden von einem einzelnen Beobachter vor und 2 Wochen nach dem Eingriff beurteilt. Die Messungen wurden nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten mithilfe eines Fingergoniometers wiederholt. Die Handfunktion wurde mithilfe der <i>Patient Evaluation Measure</i> untersucht und die Kraftmessung mit dem <i>Jamar</i> -Dynamometer durchgeführt; Ergebnisse wurden bei jedem Besuch vom selben Beobachter aufgezeichnet. Alle post-operativen Komplikationen wurden aufgezeichnet. Aufgrund der unterschiedlichen Eingriffe war der Beobachter nicht verblindet, nahm aber nicht an den Eingriffen teil. Komplikationen wurden ebenfalls berichtet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	39-46 Hände pro Gruppe
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einer Rezidivrate nach Faszektomie von 35% ohne bzw. von 8,4% mit nachfolgender Hauttransplantation, wurden Fallzahlen von 46 bzw. 39 Händen pro Gruppe errechnet, die es erlauben, einen Unterschied in den Rezidivraten von 25% mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,05 und einer Power von 90% bzw. 85% zu ermitteln.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Randomisierungsnummern wurden in versiegelten Umschlägen bereitgehalten. Die OP-Schwester war für ihre Ziehung und die Aufzeichnung der fortlaufenden Nummern verantwortlich. Bei Patienten mit geraden Nummern wurde die Z-Plastik geschlossen und Patienten mit ungeraden Nummern erhielten eine Hauttransplantation mit Vollhaut.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	S. Punkt 8
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	S. Punkt 8
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	S. Punkt 8
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	S. Punkt 8
11	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	S. Punkt 5
12	Statistische Methoden	Die Daten der beiden Gruppen wurden mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test und Varianzanalyse (ANOVA) analysiert. Dazu wurde SPSS Version 13 (SPSS Inc., Baltimore, Maryland, USA) verwendet. Varianzanalysen wurden wiederholt durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich die für die beiden Gruppen ermittelten Werte für Kontraktur, Bewegungsfähigkeit, Kraft und Funktion im Laufe der 3 Jahre unterschieden. Falls notwendig, wurde die Greenhouse-Geisser Korrektur verwendet. Da es sich um 79 Patienten (84 Hände, 90 Finger) handelte, wurden Unterschiede außerdem mittels verallgemeinernden, schätzenden Gleichungen untersucht.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	S.o.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	121 Hände von 113 Patienten wurden untersucht. Von diesen 113 Patienten wurden 17 aufgrund der oben genannten Gründe (Punkt 4a) ausgeschlossen und 2 weitere Patienten wurden aufgrund medizinischen Unwohlseins nicht operiert. Sieben Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zogen ihr Einverständnis zurück und 5 weitere Patienten änderten ihre Meinung bezüglich des Eingriffs. Die 82 verbliebenen Patienten (87 Hände, 94 Finger) wurden operiert; davon wurden 3 Hände (4 Finger) nach dem Eingriff ausgeschlossen. Gründe waren: bei 2 Händen ließ sich die Z-Plastik nicht schließen und bei 1 Hand (2 Finger) wurden eine Dermofasziektomie an einem Finger und eine Fasziektomie an einem zweiten Finger durchgeführt (Protokollverstoß) (Abbildung 71).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurden 79 Patienten (84 Hände, 90 Finger) randomisiert: a), b) 39 Patienten (41 Hände, 44 Finger) waren in der Gruppe mit Hauttransplantation und 40 Patienten (43 Hände, 46 Finger) waren in der Gruppe ohne Hauttransplantation und wurden c) in der Auswertung der Zielkriterien berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	Patienten wurden konsekutiv eingeschlossen.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Nachbeobachtung betrug 36 Monate pro Patient. Zum Zeitraum der Studienaufnahme wurden keine Angaben gemacht.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach Abschluss der 36-monatigen Nachbeobachtung des zuletzt eingeschlossenen Patienten beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

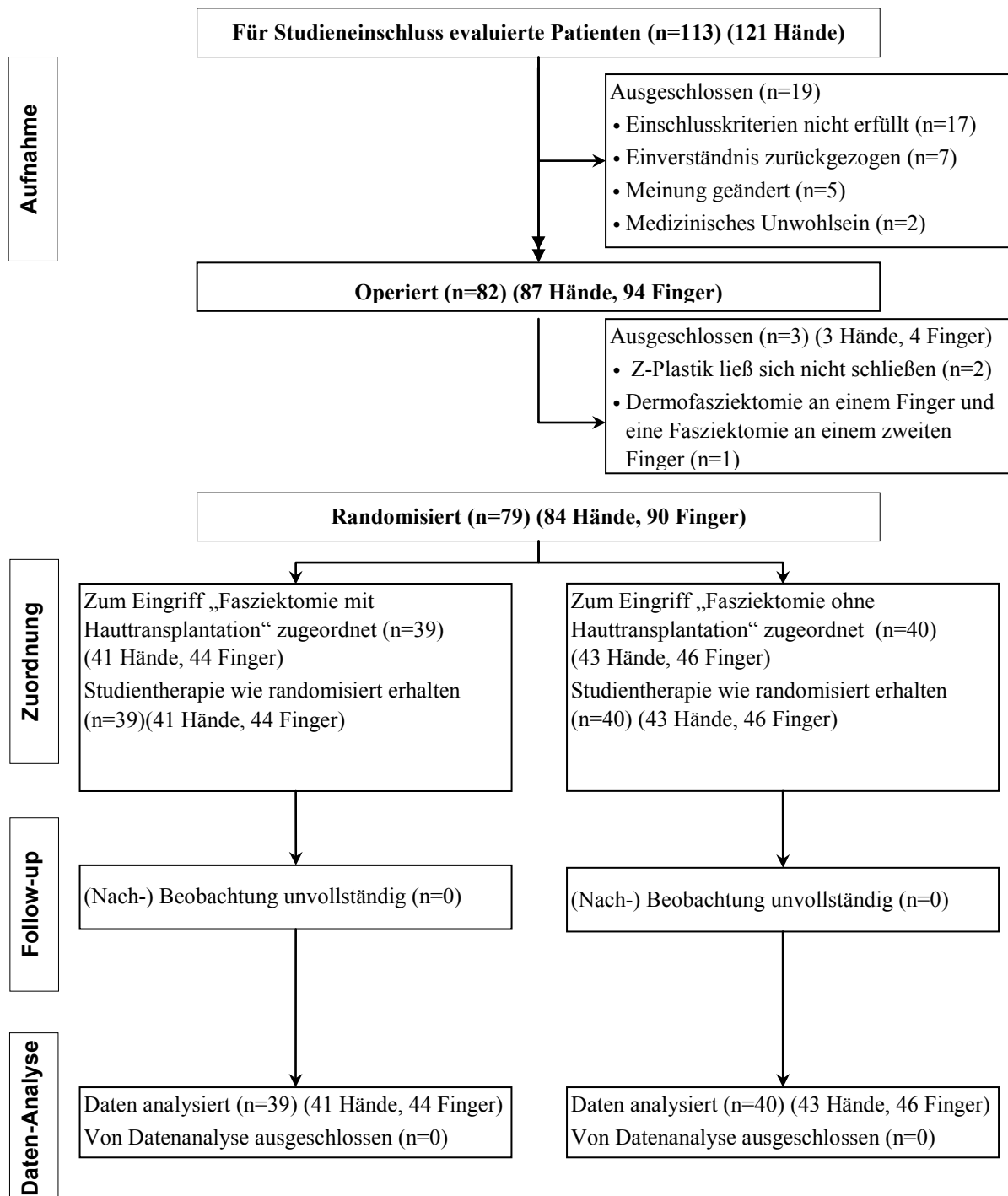


Abbildung 71 (Anhang): Flussdiagramm Ullah et al., 2009

Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie van Rijssen et al., 2006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung, ob die Kurzzeiterwartungen in die perkutane Nadelfasziotomie (PNF) gegenüber der partiellen Fasziektomie in Hinblick auf begrenzte Invasivität, gutem Ergebnis, begrenzte Zahl von Komplikationen, kurze Erholungsphasen und Patientenzufriedenheit gerechtfertigt sind
-	Methoden	
3	Studiendesign	Prospektiv, randomisiert
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Patienten wurden konsekutiv eingeschlossen und behandelt. Das Zuteilungsverhältnis (mit PNF behandelte Strahlen zu mit partieller Fasziektomie behandelte Strahlen) war 1,13:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: Beugungskontraktur >30° im Metacarpophalangeal (MCP)-Gelenk, im proximalen Interphalangeal (PIP)-Gelenk oder im distalen Interphalangeal (DIP)-Gelenk; Ein eindeutig definierter pathologischer Strang in der palmaren Faszie; Einwilligung, an der Studie teilzunehmen.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patienten mit post-operativem Rezidiv oder Ausbreitung der Krankheit Patienten, die ihre Antikoagulanzen nicht absetzen durften Patienten, die allgemein nicht in der Lage waren, operiert zu werden Patienten, die nicht an der Studie teilnehmen wollten oder einen besonderen Behandlungswunsch hatten</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Zentrum für Plastische, Rekonstruktive und Handchirurgie, Isala Kliniken, Zwolle, Niederlande
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Operationen wurden von 2 der Autoren der Studie in zufälliger Abfolge durchgeführt. PNF: 1% Lidocain und 1:100000 Epinephrin wurden zur Anästhesie eingesetzt. Der für die Flexion verantwortliche Strang wurde mit einer 25-Gauge-Nadel, die auf einer Spritze montiert war, an so vielen Stellen wie möglich in der Handfläche und des Fingers

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchtrennt, abhängig von Ausmaß und Ort der Erkrankung. Falls Fettgewebe zwischen dem Strang und der Haut angesiedelt war, wurde die Fasziotomie im distalen Bereich der Handfläche mit größter Sorgfalt durchgeführt, um nicht einen möglichen Spiralnerv zu treffen. Nach Durchtrennung des Strangs wurde der betroffene Finger passiv gedehnt, um die Enden des durchtrennten Strangs auseinanderzureißen und eine maximale „Befreiung“ der Kontraktur zu erreichen. Ein kleiner Verband wurde für die nächsten 24 Stunden angelegt und Patienten wurden ermutigt, Beugung und Streckung des Fingers gleich nach dem Eingriff zu üben. Es wurde keine formale Handtherapie eingeleitet.</p> <p>Partielle Fasziektomie: Lokale oder Vollnarkose wurde in Übereinstimmung zwischen Anästhesist und Patient angewendet. In allen Fällen wurde ein Tourniquet eingesetzt. Die Handfläche wurde mittels eines Transversalschnitts geöffnet, der durch einen Longitudinalschnitt proximal über die Stränge und distal in Richtung der zweiten und vierten Fingerzwischenräume erweitert wurde. Für die Finger wurde ein Bruner-Schnitt verwendet. Nach Bewegung der Haut wurden alle pathologischen Stränge mithilfe einer Lupe entfernt. Die palmaren transversalen Verstärkungszüge wurden intakt gelassen. Digitale Nerven und Arterien wurden nach Möglichkeit erhalten und Schäden an diesen Strukturen gegebenenfalls mithilfe mikrochirurgischer Techniken repariert. Die Haut wurde geschlossen, gegebenenfalls nach Umlagerung. In Fällen, in denen nicht genügend Haut in der Handfläche zurückgeblieben war, wurde der Transversalschnitt offen gelassen. Ein leichter Kompressionsverband wurde für 1 Woche angelegt. Patienten wurden ermutigt, Beugung und Streckung des Fingers gleich nach dem Eingriff, d. h. nach Nachlassen der Anästhesie, zu üben. Handtherapie wurde nicht standardmäßig angewendet. Fäden wurden frühestens nach 10 Tagen gezogen.</p>
6	Zielkriterien	<p>Primär: Gesamtes Passives Streckungsdefizit (<i>total passive extension deficit</i>, TPED) nach 1 und 6 Wochen</p> <p>Sekundär: Patientenzufriedenheit, Wiederherstellung der Handfunktion, Komplikationsrate</p>
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	Während der Untersuchung wurde das passive Streckungsdefizit in Grad der MCP-, PIP- und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>DIP-Gelenke ermittelt und in TPED und Klassifikation nach Tubiana übersetzt.</p> <p>Das Beugungsdefizit wurde ermittelt, indem der Abstand der distalen Handflächenfalte zu der Fingerpulpa bei geballter Faust gemessen wurde. Die Empfindlichkeit wurde mithilfe von Semmes-Weinstein-Monofilamenten gemessen. Ferner wurde die Anwesenheit von Helodermien, die An- oder Abwesenheit von Fettgewebe zwischen dem Strang und der Haut distal zur distalen Handflächenfalte und die Betroffenheit von plantarem oder penilem Gewebe untersucht.</p> <p>Patienten wurden gebeten, einen Fragebogen mit Fragern zu ihrem Gesundheitszustand und demographischen Angaben und eine niederländische Version des <i>Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand</i> (DASH)-Fragebogens auszufüllen, einem validierten Instrument zur Skalierung von Einschränkungen der oberen Extremitäten im alltäglichen Leben. Der Fragebogen enthielt 30 Fragen bzgl. Einschränkungen der oberen Extremitäten auf einer Skala von 0 bis 5. Die Ergebnisse wurden addiert und in eine 100-Punkte-Skala überführt. Je niedriger der Wert, desto geringer war die Einschränkung. Der Fragebogen wurde vor der Operation und 1, 2, 3, 4 und 5 Wochen nachher ausgefüllt.</p> <p>Nach 6 Wochen wurden die Patienten gebeten, einen Fragebogen zur Patientenzufriedenheit auszufüllen; Bewertungen waren 0 (nein/sehr schlecht) bis 10 (ja/sehr gut).</p> <p>Patienten wurden 1 und 6 Wochen nach der Operation untersucht. Dabei wurden durch den Chirurgen anhand einer Checkliste dieselben Messungen wie vor der Operation durchgeführt und zusätzlich die Komplikationen aufgezeichnet.</p> <p>Es wurden weniger schwere und schwere Komplikationen definiert. Weniger schwere Komplikationen waren: Hautrisse und Parästhesien. Schwere Komplikationen waren: Infektionen, Hautablösung, Hämatome, durchtrennte Arterien, Verdacht auf Schädigung von Fingernerven, Re-Exploration und Verdacht auf Durchtrennung der Flexorsehne.</p> <p>Die Komplikationsraten wurden anhand der Raten der weniger schweren und schweren Komplikationen, die nach beiden Eingriffen beobachtet wurden, verglichen.</p> <p>Ferner wurde untersucht, ob 6 Wochen nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dem Eingriff eine vollständige Beugung der behandelten Finger möglich war. Verminderte Beugung lag laut Definition vor, wenn weiterhin ein Beugungsdefizit von 1,5 cm, gemessen zwischen den Fingerpulpa und der distalen Handflächenfalte, vorlag.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	Ca. 120 Hände
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde mittels Poweranalyse, basierend auf der Zahl von Komplikationen, die für beide Methoden in der Literatur berichtet wurden, bestimmt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Patienten wurden gebeten, einen nummerierten Umschlag aus einer Schachtel zu ziehen. Die Umschläge waren zu Beginn der Studie vorbereitet worden und enthielten einen Zettel entweder mit der Aufschrift „Partielle Fasziektomie“ oder „Perkutane Nadelfasziotomie“. Patienten wurden innerhalb eines Monats nach Einschluss in die Studie operiert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	S.o.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	S.o.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	S. Punkt 8
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	S. Punkt 8
11	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	S.o.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	S. Punkt 5
12	Statistische Methoden	Es wurde eine statistische Software zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auswertung verwendet (SPSS Software; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Charakteristika beider Patientengruppen und der Hände und Finger wurden mithilfe von Kreuztabellen ausgewertet.</p> <p>Kategorische Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test analysiert oder, wenn Zellen eine Zahl kleiner 5 enthielten, mittels exaktem Test nach Fischer. Die übrigen Daten wurden mittels Student's <i>t</i>-Test ausgewertet.</p> <p>Aufgrund ihrer Schiefe wurden die Ergebnisse des DASH-Fragebogens mittels Mann-Whitney <i>U</i>-Test analysiert. Wenn weniger als 90% des Fragebogens ausgefüllt waren (d. h. falls mehr als 3 Fragen fehlten), wurde das Ergebnis als ungültig definiert. Daten von Patienten, die den präoperativen Fragebogen oder mehr als einen der Fragebögen nach 1, 2, 3, 4 oder 5 Wochen nach der Operation nicht ausgefüllt hatten, wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Signifikanz wurde als $p < 0,05$ definiert.</p>
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	S.o.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Analysen wurden auch für die einzelnen Gelenke (MCP, PIP und DIP) als Subgruppen durchgeführt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>125 Hände (121 Patienten) wurden eingeschlossen; 4 Patienten nahmen mit beiden Händen zu unterschiedlichen Zeitpunkten teil. 2 Datensätze von diesen 125 Händen waren nicht komplett und 6 Patienten (6 Hände) zogen ihre Einwilligung vor dem Eingriff zurück. Daraus resultierte ein kompletter Datensatz für 113 Patienten (117 Hände), von denen 166 Stränge behandelt wurden.</p> <p>Abbildung 72</p>
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a), b) 88 Strahlen wurden mittels PNF und 78 Strahlen mittels partieller Fasziektomie behandelt.</p> <p>c) 1 Woche nach dem Eingriff lagen zur Analyse vor: PNF 88 Strahlen; partielle Fasziektomie 78 Strahlen. 6 Wochen nach dem Eingriff lagen zur Analyse vor: PNF 88 Strahlen; partielle Fasziektomie 76 Strahlen.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Gruppe mit partieller Fasziektomie war 1 Patient 6 Wochen nach dem Eingriff verstorben (die Todesursache stand nicht in Beziehung zur Studienbehandlung) und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1 Datensatz war verloren gegangen, sodass insgesamt noch 111 Patienten (115 Hände) zur Verfügung standen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Patienten wurden zwischen August 2002 und Januar 2005 in die Studie eingeschlossen.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Publikation beschreibt die Studienergebnisse nach 6 Wochen Nachbehandlung.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	S.o.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

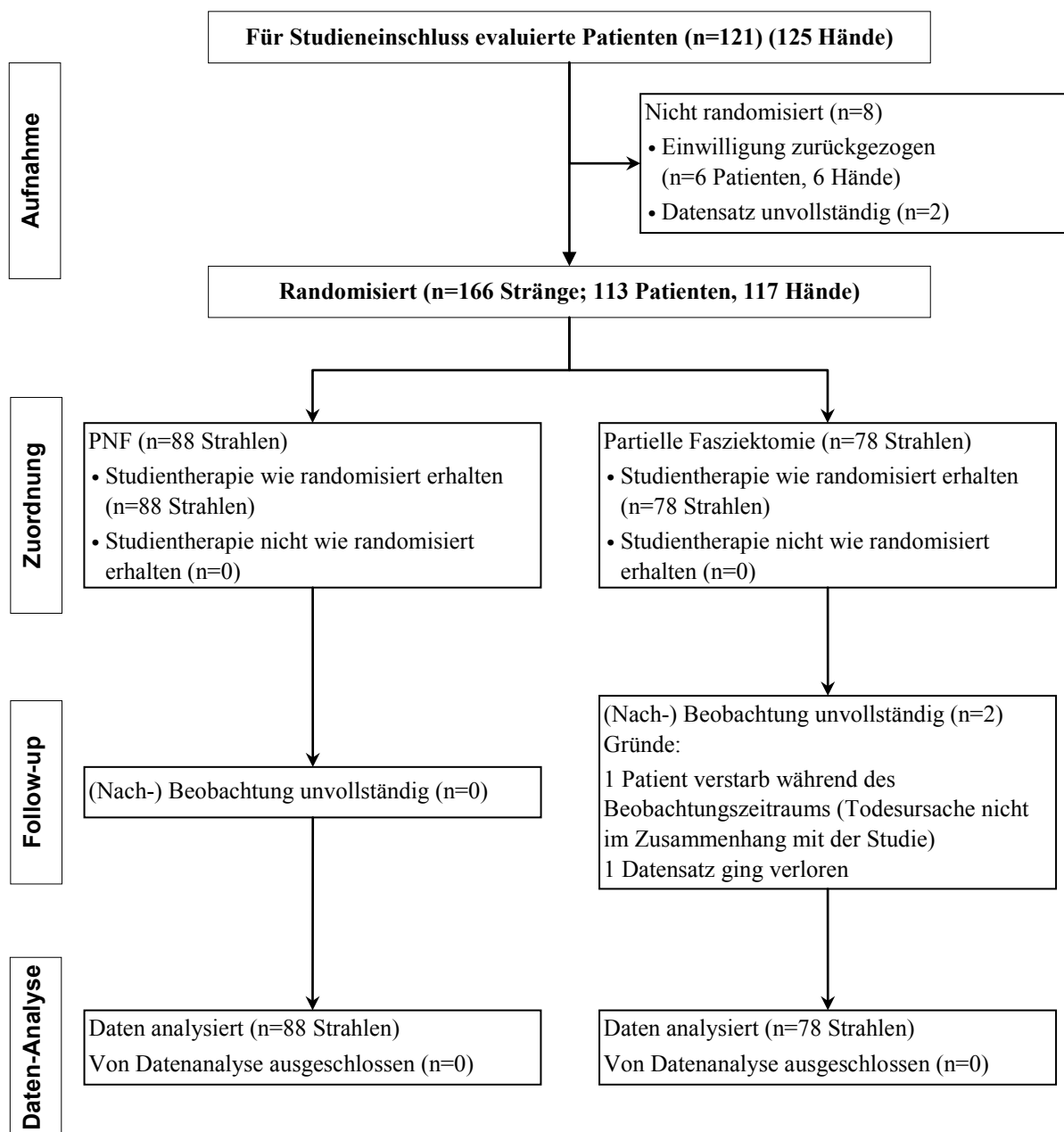


Abbildung 72 (Anhang): Flussdiagramm van Rijssen et al., 2006

Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AUX-CC-860

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Rezidivs einer Kontraktur in Gelenken, die eine Reduktion der Kontraktur bis 5° oder weniger an der Tag 30 Auswertung nach der letzten Injektion von AA4500 in einer der Auxilium-gesponserten Studien (AUX CC-854, AUX-CC-856, AUX-CC-857/AUX-CC-858, oder AUX-CC-859) hatte • Beurteilung der <i>non-durability</i> des Ansprechens in Gelenken mit messbarer Verbesserung der Kontraktur (d. h. hatten keine Reduktion bis 5° oder weniger an der Tag 30 Auswertung nach der letzten Injektion; aber hatten eine Reduktion der <i>Baseline</i> Kontraktur von mindestens 20° an der Tag 30 Auswertung nach der letzten Injektion von AA4500 oder an der finalen Auswertung) in einer der Auxilium-gesponserten Studien (AUX-CC-854, AUX-CC-856, AUX-CC-857/AUX-CC-858, oder AUX-CC-859) • Beurteilung der Krankheitsprogression in Gelenken, die entweder nicht oder nicht erfolgreich mit AA4500 (d. h. hatten keine Reduktion der Kontraktur von mindestens 20° entweder an der Tag 30 Auswertung nach der letzten Injektion oder an der finalen Auswertung) in einer der Auxilium-gesponserten Studien (AUX CC-854, AUX-CC-856, AUX-CC-857/AUX-CC-858, oder AUX-CC-859) behandelt wurden • Beurteilung der Langzeitsicherheit von AA4500
-	Methoden	
4	Studiendesign	Langzeit <i>Follow-up</i> , nicht-interventionell, multizentrisch
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p>USA, Australien, Großbritannien, Dänemark, Finnland, Schweden</p> <p>Erster Patient rekrutiert: September 2009</p> <p>Letzter Patient Studie beendet: März 2013</p> <p>Intervention:</p> <p>In Vorstudie: AA4500 0,58 mg</p> <p>In <i>Follow-up</i>-Studie: Nicht zutreffend</p>
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl an; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i></p>	<p>1. Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 1 Injektion AA4500 in einer der Auxilium-gesponserten Studien (AUX-CC-854, AUX-CC-856, Studien AUX-CC-857/AUX-CC-858, oder AUX-CC-859) erhalten und mindestens eine <i>fixed-flexion</i> Kontraktur Messung nach der Behandlung mit AA4500 aufweisend • Fähig und bereit den jährlichen Beurteilungen laut Protokoll nachzukommen, wie vom Prüfarzt festgelegt • Freiwilliges Unterzeichnen und Datieren einer Einverständniserklärung, genehmigt durch die Ethikkommission

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Keine Ausschlusskriterien 2. Herkunft: Teilnehmer der Auxilium-gesponserten Studien (AUX-CC-854, AUX-CC-856, Studien AUX-CC-857/AUX-CC-858, oder AUX-CC-859)
6b	<i>Kohortenstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) <i>Fallkontrollstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv einer Kontraktur in Gelenken, die eine Reduktion der Kontraktur bis 5° oder weniger an der Tag 30 Auswertung nach der letzten Injektion von AA4500 in einer der Auxilium-gesponserten Studien (AUX CC-854, AUX-CC-856, AUX-CC-857/AUX-CC-858, oder AUX-CC-859) hatten • non-durability des Response in Gelenken mit messbarer Verbesserung der Kontraktur (d. h. hatten keine Reduktion bis 5° oder weniger an der Tag 30 Auswertung nach der letzten Injektion; aber hatten eine Reduktion der <i>Baseline</i> Kontraktur von mindestens 20° an der Tag 30 Auswertung nach der letzten Injektion von AA4500 oder an der finalen Auswertung) in einer der Auxilium-gesponserten Studien (AUX-CC-854, AUX-CC-856, AUX-CC-857/AUX-CC-858, oder AUX-CC-859) • Krankheitsprogression in Gelenken, die entweder nicht oder nicht erfolgreich mit AA4500 (d. h. hatten keine Reduktion der Kontraktur von mindestens 20° entweder an der Tag 30 Auswertung nach der letzten Injektion oder an der finalen Auswertung) in einer der Auxilium-gesponserten Studien (AUX CC-854, AUX-CC-856, AUX-CC-857/AUX-CC-858, oder AUX-CC-859) behandelt wurden <p>Explorative Zielgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung der reagierenden Kontrakturen mit tastbarem Strang: Verschlechterung der Kontraktur in Anwesenheit eines tastbaren Strangs in einem Gelenk, das eine Reduktion in der <i>Baseline</i> Kontraktur bis 5° oder weniger hatte. • Verschlechterung der reagierenden Kontrakturen: Verschlechterung der Kontraktur eines Gelenks, welches eine Reduktion in der <i>Baseline</i> Kontraktur bis 5° oder weniger hatte.
8	Datenquellen/Messmethoden	Wenn die Gelenkskontraktur um mindestens 20° gegenüber des Referenzwerts zugenommen hat, werden die Gelenke, abhängig von den Resultaten der Vorstudie, als „Rezidiv“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		„non-durability des Response“ oder „Progression“ eingestuft.
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	Geplant waren alle Patienten, die mindestens eine Dosis AA4500 erhalten haben. Rekrutiert wurden alle Patienten, die eine Eingangsuntersuchung erhielten -> N= 634
11	Quantitative Variablen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	<p>Primäranalyse: Schätzung der Rezidivrate erfolgreich behandelter Gelenke durch Überlebensanalyse (Kaplan-Meier). Zusätzlich: jährliche Rate für Rezidiv bei erfolgreich behandelten Gelenken</p> <p>Sekundäranalyse: Schätzung der Rate der <i>non-durability</i> des Responses in Gelenken mit messbarer Verbesserung der Kontraktur durch Überlebensanalyse (Kaplan-Meier). Zusätzlich: jährliche Rate der <i>non-durability</i> des Response in Gelenken mit messbarer Verbesserung der Kontraktur</p> <p>Tertiäranalyse: jährliche Rate der Progression für Gelenke, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfolgreich mit AA4500 behandelt wurden • Unbehandelt oder nicht beurteilt waren <p>Explorative Analyse: Jährliche Rate</p>
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht zutreffend
12d	<p><i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to Follow-up“))</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)</p>	<p>Patienten können zu jeder Zeit die Studie verlassen. Der Grund des Abbruchs sollte dann in einem elektronischen Prüfbogen (<i>electronic case-report-form</i>, eCRF) berichtet werden und es sollte eine finale Auswertung des Patienten vorgenommen werden.</p> <p>Der Prüfarzt kann zu jeder Zeit die Teilnahme eines Patienten beenden, wenn er es aus jeglichen Gründen, einschließlich unerwünschter Ereignisse und Verstöße gegen das Protokoll, für nötig befindet.</p>
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen	<p>Geplant: Alle Patienten der Vorstudien, die mindestens 1 Injektion AA4500 hatten (n=950)</p> <p>Rekrutierte Population: Alle Patienten, die eine Eingangsuntersuchung in der Studie AUX-CC-860 hatten (n=636)</p> <p>Studienpopulation: n=634</p> <p>Aktuell führen alle 634 Patienten noch die Studie fort</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Alle 634 Patienten befinden sich noch in der Fortführung der Studie (0 Studienabschlüsse, 0 Abbrüche)
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)		

Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DUPY-404

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von AA4500 bei der Behandlung einer Hand von Patienten mit residuärer Dupuytren'scher Kontraktur
-	Methoden	
4	Studiendesign	Offene, einarmige, monozentrische Erweiterungsstudie
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Ort: <i>Stony Brook University Hospital and Medical Center</i> Zeit: 25. Juni 2003 bis 02. August 2005 Intervention: <ul style="list-style-type: none"> Administration von 0,25 mL AA4500 0,58 mg zur Behandlung von MP-Gelenken und Administration von 0,20 mL AA4500 0,58 mg zur Behandlung von PIP-Gelenken Injektion direkt in den Strang Keine Dosis-Adjustierung oder Modifizierung laut Protokoll erlaubt Maximal 5 Injektionen AA4500 pro Person Maximal 3 Injektionen AA4500 pro Strang 4-6 Wochen Abstand zwischen 2 Injektionen
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl an; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	<p>1. Einschlusskriterien: Patienten mussten alle folgende Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mindestens 18 Jahre Residuelle Dupuytren'sche Kontraktur mit einer <i>fixed-flexion</i> Deformität der Finger um mindestens 20° oder mehr, die durch einen tastbaren Strang verursacht wurden Positiver "Tischplattentest", definiert als Unfähigkeit, die beeinträchtigten Finger und die Handfläche flach auf eine Tischplatte aufzulegen Teilnahme an Protokoll DUPY-303, Abschluss der 30-Tage <i>Follow-up</i> Visite nach der letzten Injektion und Verstreichen von 90 Tagen seit der ersten Injektion in DUPY-303 Letzte Injektion im Rahmen der Studie DUPY-303 innerhalb 3 Monate vor Rekrutierung in Studie DUPY-404 Einwilligung zur Teilnahme und Abschluss der Studie und Einverständnis mit allen Prozeduren durch Unterzeichnung einer von der Ethikkommission genehmigten Einverständniserklärung Fähigkeit, den Visiten Zeitplan zu verstehen und einzuhalten, den Studienprozeduren und -instruktionen zu folgen und Bereitschaft dazu, Begleitmedikationen und unerwünschte Ereignisse genau und konsistent zu berichten Gebärfähige Frauen müssen sich bereiterklären eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>akzeptable Methode der Geburtskontrolle anzuwenden oder mussten chirurgisch sterilisiert sein (z. B. Hysterektomie oder Tubenligatur). Frauen im gebärfähigen Alter machten vor der Injektion einen Urin-Schwangerschaftstest am Tag 0 (Tag der Injektion)</p> <p>2. Ausschlusskriterien: Patienten durften keins der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stillende oder schwangere Frauen (nachgewiesen durch einen positiven Urin-Schwangerschaftstest zur Zeit der Rekrutierung) • Nicht-Abschluss des <i>Follow-up</i> Plans für DUPY-303 bis zur Tag 30 <i>Follow-up</i> Visite nach der letzten Injektion und der Tag 90 <i>Follow-up</i> Visite nach 1 Injektion • Bekannte Allergie gegen AA4500 oder jegliche anderen Inhaltsstoffe der AA4500 Injektion • Bekannte Allergie gegen Doxycyclin • Medizinischer Zustand der für die Rekrutierung ungeeignet macht <p>3. Herkunft: Teilnehmer der DUPY-303 Studie</p>
6b	<p><i>Kohortenstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</p>	Nicht zutreffend
7	Variablen	<p>Primäres Zielkriterium: Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von AA4500 in der Behandlung einer Hand von Patienten mit residuärer Dupuytren'scher Kontraktur</p> <p>Primärer Endpunkt: Klinischer Erfolg des angezielten MP- oder PIP-Gelenks. Klinischer Erfolg war definiert als Reduktion der Kontraktur (<i>flexion</i> Deformität) auf $\leq 5^\circ$ des Normalen, gemessen durch Finger-Winkelmessung 30 Tage nach 1 Injektion mittels Neutral-Null Methode.</p> <p>Unterstützende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der <i>Baseline</i> der Reduktion der Kontraktur (<i>flexion</i> Deformität) • Zeit bis Erreichen eines klinischen Erfolgs • Änderung von der <i>Baseline</i> beim Bewegungsradius der Finger im behandelten Gelenk. Bewegungsradius wurde gemessen mittels Finger-Winkelmessung mittels Neutral-Null Methode. Bewegungsradius

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde definiert als Differenz zwischen <i>full-flexion</i> Winkel und <i>full-extension</i> Winkel, gemessen in Grad</p> <p>Sekundäres Zielkriterium:</p> <p>Anbieten einer offenen Behandlung für Patienten, die an der Studie DUPY-303 teilgenommen haben und einen mangelhaften Erfolg oder Misserfolg eines behandelten Gelenks hatten und/oder zusätzliche Gelenke zu behandeln haben</p> <p>Sicherheits-Zielkriterium:</p> <p>Bewertung unerwünschter Ereignisse, Immunogenitätstest, Vitalzeichen Messung, Begleitmedikation Prüfung, Stärke des Handgriffs, ärztliche Untersuchung</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	Neutral-Null Methode empfohlen durch das <i>Committee on Joint Motion of the American Academy of Orthopaedic Surgeons</i> . Alle Bewegungen eines Gelenks werden mittels eines Goniometers von einem definierten Start-Nullpunkt gemessen. Der Grad der Bewegung eines Gelenks wird in der Richtung in die sich das Gelenk vom Start-Nullpunkt bewegt addiert. Die erweiterte „anatomische Normalposition“ einer Extremität wird eher als 0 Grad akzeptiert als 180 Grad
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	Es wurde keine Studiengröße im Vorhinein geplant. Alle Patienten, die in der Studie DUPY-303 keinen klinischen Erfolg eines behandelten Gelenks hatten und/oder die weitere unbehandelte Gelenke aufwiesen konnten der Studie beitreten. Studienpopulation: n=19
11	Quantitative Variablen	<ul style="list-style-type: none"> • Mediane Zeit bis Klinischer Erfolg wurde getrennt nach MP-Gelenk und PIP-Gelenk durch die Quantile 1 und 3 und den Median dargestellt • Mittlere Änderung in dem Grad der Kontraktur wurde getrennt nach MP-Gelenk und PIP-Gelenk durch den Mittelwert, den Median und Minimum/Maximum dargestellt • Mittlere Änderung im Bewegungsradius wurde getrennt nach MP- und PIP-Gelenk mittels Mittelwert, Median und Minimum/Maximum dargestellt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	<p>Populationen:</p> <p>ITT-Population: Alle Patienten, die mindestens 1 Injektion der Studienmedikation nach Protokoll DUPY-404 erhielten (n=19)</p> <p>Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Injektion der Studienmedikation nach Protokoll DUPY-404 erhielten (n=19)</p> <p>Es wurden keine Inferenzstatistik angewandt. Lediglich deskriptive Methoden wie Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum/Maximum für kontinuierliche Variablen und Häufigkeiten und Anteile für kategoriale Variablen wurden verwendet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Subgruppen und Interaktionen	Es wurden nur deskriptive Analysen von Subgruppen wie Gelenk (MP oder PIP) und Anzahl betroffene Gelenke (1,2,3,4) durchgeführt
12c	Umgang mit fehlenden Daten	<p>Wenn das letzte Datum der Dosis Einnahme aufgrund Informationen aus den Unerwünschte Ereignisse/ Medikation und Dosierungs CRFs bestimmt werden kann werden fehlende Werte dadurch kalkuliert. In anderen Fällen basiert die Kalkulation auf dem Datum der ersten allgemeinen Dosierung. Wenn auf dem CRF ein unvollständiges Startdatum hinterlegt ist, werden die fehlenden Komponenten wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlender Tag: Entweder wird Datum der vorherigen/ ersten Dosis übernommen oder auf den 15. gesetzt • Fehlender Tag und Monat: Entweder wird Datum der vorherigen/ ersten Dosis übernommen oder auf den 1. Juli gesetzt • Fehlender Tag, Monat und Jahr: Datum der vorherigen/ ersten Dosis wird übernommen <p>Für andere Analysen werden fehlende Werte als <i>missing at random</i> behandelt</p>
12d	<p><i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to Follow-up“))</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)</p>	<p>Patienten können zu jeder Zeit die Studie verlassen. Der Grund des Abbruchs sollte dann in einer <i>electronic case-report-form</i> (eCRF) berichtet werden und es sollte eine finale Auswertung des Patienten vorgenommen werden.</p> <p>Der Prüfarzt kann zu jeder Zeit die Teilnahme eines Patienten beenden, wenn er es aus jeglichen Gründen, einschließlich unerwünschter Ereignisse, klinisch signifikanter unerwünschter Veränderungen in irgendeinem Labortest und Verstößen gegen das Protokoll, für nötig befindet.</p>
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	<p>Zu Studienbeginn: n=19</p> <p>Studie beendet: n=18 (ein Patient beendete die Studie nicht, aufgrund von Unfähigkeit der Befolgung des Terminplans. Ausschluss des Patienten durch den Prüfarzt)</p> <p>In die Analyse eingeschlossen: n=19</p>
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Alle 634 Patienten befinden sich noch in der Fortführung der Studie (0 Studienabschlüsse, 0 Abbrüche)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abbildung 73
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend

a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

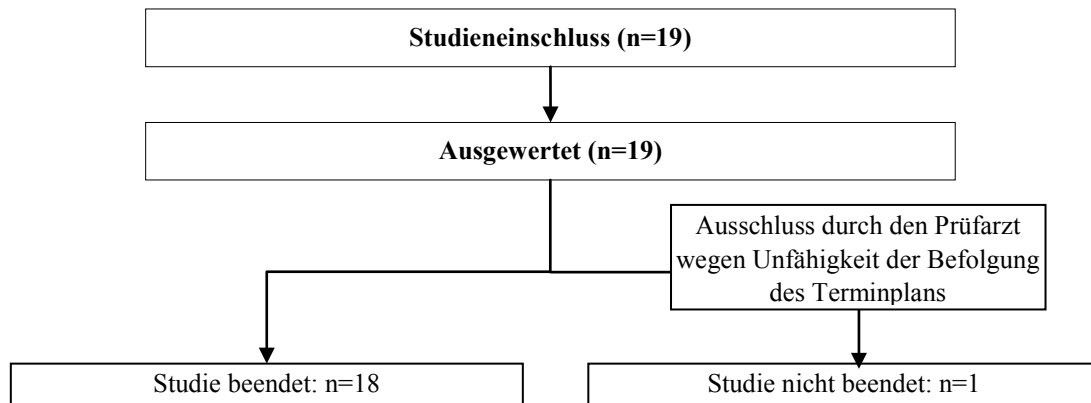


Abbildung 73 (Anhang): Flussdiagramm DUPY-404

Tabelle 4-175 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Abe et al., 2004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Bestimmung von prädiktiven Faktoren, die Einfluss auf das Operationsergebnis bei Dupuytren'scher Kontraktur haben
-	Methoden	
4	Studiendesign	Patienten-Review Patienten wurden zum Review aufgerufen
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Abteilung für Orthopädische Chirurgie, Graduiertenkolleg für Medizin, Universität Chiba, Japan Abteilung für Orthopädische Chirurgie, Gemeindekrankenhaus Chiba, Japan Abteilung für Orthopädische Chirurgie, Awa-Ishikai Krankenhaus, Japan Eingeschlossen wurden Patienten mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur im Zeitraum zwischen 1985 und 2000. Die durchgeführte Intervention war die partielle Fasziektomie. Der Zeitraum der Nachbehandlung umfasste 2 bis 17 Jahre und betrug im Mittel 4 Jahre.
6	Studienteilnehmer	
6a	<i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl an; Methoden der Nachbeobachtung) <i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) <i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Eingeschlossen wurden Patienten mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur im Zeitraum zwischen 1985 und 2000.
6b	<i>Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</i> <i>Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</i>	Nicht zutreffend
7	Variablen	Die prozentuale Verbesserung der Streckung des Metacarpophalangeal- und des proximalen Interphalangealgelenks (MTP, PIP) jedes Fingers wurde postoperativ von den Autoren unabhängig voneinander errechnet. Die Verbesserung wurde wie folgt bewertet: <i>exzellent</i> 90% bis 100%; <i>gut</i> 70% bis 89%; <i>ausreichend</i> 30% bis 69%; <i>gering</i> weniger als 30%. Die Beziehung zwischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		präoperativer Streckung und prozentualer Verbesserung der Streckung des MTC und PIP wurde mittels Regressionsanalyse ermittelt. Rezidiv wurde als Wiederkehr der Dupuytren'schen Kontraktur in einem operierten Bereich definiert. Diese Definition beinhaltet die Wiederkehr isolierter Knoten ohne Kontraktur, schließt aber die Bildung neuer Läsionen in einem vorher nicht operierten Bereich aus. Diese wird als Erweiterung der Dupuytren'schen Kontraktur definiert. Die Daten wurden mittels Kruskal-Wallis Test, Welch Test und Fischers exaktem Test untersucht.
8	Datenquellen/Messmethoden	S. Item 7
9	<i>Bias</i>	Nicht beschrieben
10	Studiengröße	Es wurden 73 Hände von 57 Patienten (42 rechte und 31 linke Hände und bei 16 Patienten beide Hände) operiert.
11	Quantitative Variablen	S. Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	S. Item 7
12b	Subgruppen und Interaktionen	Untersuchte Risikofaktoren waren Diabetes Mellitus, Betroffenheit der radialen Handseite, bilaterales Auftreten der Erkrankung, Betroffenheit der kleinen Fingers, ektopische Läsionen, Familiengeschichte, Geschlecht (weiblich), frühes Einsetzen der Erkrankung (jünger als 45 Jahre) und Epilepsie.
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht beschrieben
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to Follow-up“)) <i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren	Es wurden 57 Patienten (53 Männer und 4 Frauen) operiert. Die Daten aller eingeschlossenen Patienten wurden berücksichtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 74
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend

a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

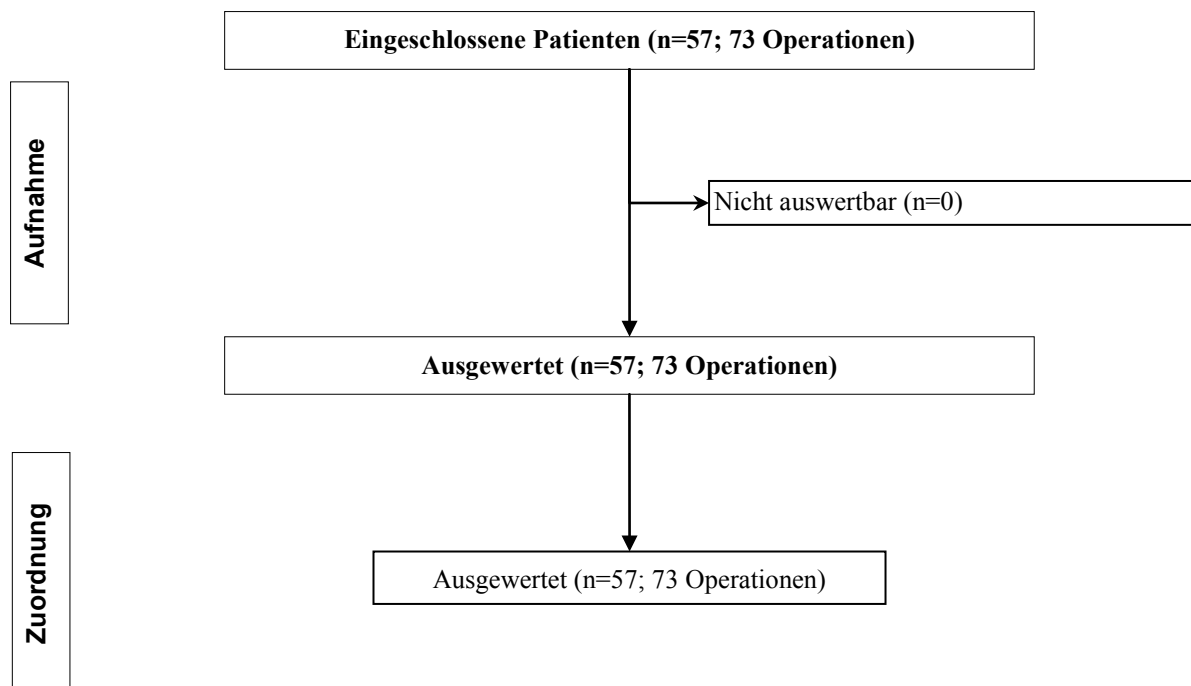


Abbildung 74 (Anhang): Flussdiagramm Abe et al., 2004

Tabelle 4-176 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ali et al., 2006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Beschreibung der Verwendung eines Hautlappens der ulnaren Handseite
-	Methoden	
4	Studiendesign	<i>Patienten-Review</i> Eine Liste der Patienten mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur wurde erstellt. Patientendaten wurden von den Autoren <i>gereviewt</i> .
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Abteilung für Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Krankenhäuser der Universität North Staffordshire, Staffordshire, Vereinigtes Königreich City General Hospital, Stoke on Trent, Staffordshire, Vereinigtes Königreich Eingeschlossen wurden Patienten mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur im Zeitraum zwischen 1995 und 2002. Die Operation wird unter allgemeiner Narkose und Verwendung eines Tourniquets und einer Führungshand durchgeführt. Ein schräger Schnitt wird quer zur distalen Handfurche durchgeführt, parallel bis Höhe des Mittelfingers und dann entlang der Handfurche am Thenar in Richtung des Carpaltunnels fortgeführt. Der Hautlappen wird in Richtung der ulnaren Grenze erhoben und genäht. Falls notwendig, wird der Schnitt zickzackförmig fortgesetzt. Die erkrankte Aponeurose wird entfernt. Die Wunde wird mit unterbrochenen 4/0 nicht-absorbierbaren Nylonfäden geschlossen, wobei ein ungefähr 2 cm großes Stück für die Drainage offen gelassen wird. Dieses Stück wird mit Tüll und Gaze bedeckt. Wolle wird dreieckig aufgelegt und fest mit Krepp bedeckt. Die Hand wird für mindestens 2 Stunden nach der Operation hoch gelagert. Der Patient wird vor seiner Entlassung und dem Beginn von Mobilisierungsübungen von einem Handspezialisten untersucht. Nach einer Woche wird der Verband reduziert und nach 2 Wochen werden die Fäden gezogen. In ausgewählten Fällen werden Splints verwendet. Der Zeitraum der Nachbehandlung umfasste 2 bis 13 Monate und betrug im Mittel 6 Monate.
6	Studienteilnehmer	
6a	<i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) <i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)	Eingeschlossen wurden Patienten mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur im Zeitraum zwischen 1995 und 2002.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	
6b	<i>Kohortenstudie (Matching</i> (Paarbildung) und <i>Matching</i> kriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) <i>Fallkontrollstudie (Matching</i> (Paarbildung) und <i>Matching</i> kriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Krankheitsgeschichte (Dupuytren'sche Kontraktur) Details der Operation Andere relevante Krankheitsgeschichte Postoperative Komplikationen Rezidivrate
8	Datenquellen/Messmethoden	S. Items 5 und 7
9	<i>Bias</i>	Nicht beschrieben
10	Studiengröße	Es wurden 35 Hände von 32 Patienten operiert.
11	Quantitative Variablen	S. Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Nicht näher beschrieben
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht beschrieben
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to Follow-up“)) <i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt	Es wurden 35 Hände von 32 Patienten operiert. Die Daten aller eingeschlossenen Patienten wurden berücksichtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 75
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend

a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

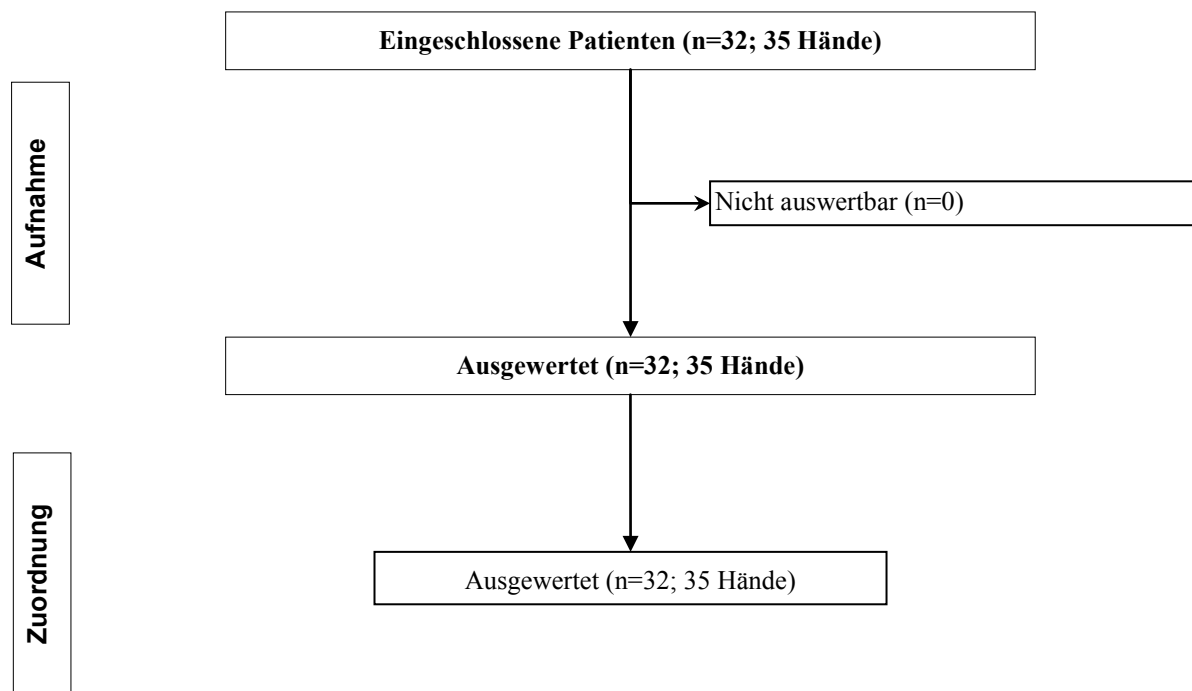


Abbildung 75 (Anhang): Flussdiagramm Ali et al., 2006

Tabelle 4-177 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Anwar et al., 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Untersuchung der lateralen Finger-Transpositions-lappen-Plastik bei Dupuytren'scher Fasziektomie
-	Methoden	
4	Studiendesign	Retrospektive Studie auf Grundlage von Fallbeschreibungen
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p><i>Department of Plastic Surgery, Bradford Teaching Hospitals Foundation Trust, Bradford Royal Infirmary, Bradford, Vereinigtes Königreich</i></p> <p>Eingeschlossen wurden die Fallberichte von Patienten, die im Zeitraum von 1990 bis 2004 vom Senior-Autor eingewiesen worden waren.</p> <p>Alle Patienten wurden vom Senior-Autor untersucht. Bei allen Patienten wurde ein mittel-lateraler Finger-Transpositions-lappen zur Abdeckung palmarer Hautschäden nach „Befreiung“ der Dupuytren'schen Kontraktur mittels Fasziektomie verwendet. Breite und Länge der Lappen betragen im Mittel 10 mm (8-12 mm) bzw. 22 mm (19-30 mm). Der Spenderbereich wurde in allen Fällen primär geschlossen.</p> <p>Form und Länge der Lappen standen in Bezug zur Größe des Fingers und der Lappen ragte bis zu einem Drittel über die Länge der Mittelphalanx hinaus. Die Spitze des Lappens betrug 30°, wodurch der Defekt geschlossen werden konnte.</p> <p>Alle Patienten erhielten 2 bis 3 Wochen nach der Operation eine Capener Schiene. Sie wurden im Anlegen, Abnehmen und in Übungen mit der Schiene unterwiesen. Die Schiene wurde während des Tages für 20 Minuten pro Stunde angelegt, in der Nacht aber nicht. Die Häufigkeit der Verwendung der Schiene wurde verringert, sobald sich die erwartete Korrektur einstellte.</p>
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	Eingeschlossen wurden die Fallberichte von Patienten mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur unter Verwendung der lateralen Finger-Transpositions-lappen-Plastik, die im Zeitraum von 1990 bis 2004 vom Senior-Autor eingewiesen worden waren.
6b	<i>Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht</i>	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	exponierten Teilnehmer) <i>Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</i>	
7	Variablen	Vollständige Korrektur am proximalen Interphalangeal (PIP)-Gelenk Mittlere prä- und postoperative Kontraktur am PIP-Gelenk Rezidivrate unerwünschte Ereignisse / Komplikationen
8	Datenquellen/Messmethoden	Alle Patienten wurden vom Senior-Autor untersucht und Messungen mittels Goniometer aufgezeichnet. Messungen wurden präoperativ, perioperativ und während der Nachbeobachtung hinsichtlich des Streckdefizits am Metacarpophalangeal (MCP)-Gelenk und am PIP-Gelenk durchgeführt.
9	<i>Bias</i>	Nicht beschrieben
10	Studiengröße	Es lagen Fallberichte von 84 Patienten (90 Hände, 134 Finger), die vom Senior-Autor eingewiesen worden waren, vor.
11	Quantitative Variablen	S. Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Alle Daten wurden zunächst auf Papierformularen, die zu diesem Zweck entwickelt worden waren, aufgezeichnet und später in ein Microsoft Excel-Arbeitsblatt übertragen.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht beschrieben
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to Follow-up“)) <i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie	Es wurden 35 Hände von 32 Patienten operiert. Die Daten aller eingeschlossener Patienten wurden berücksichtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 76
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend

a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

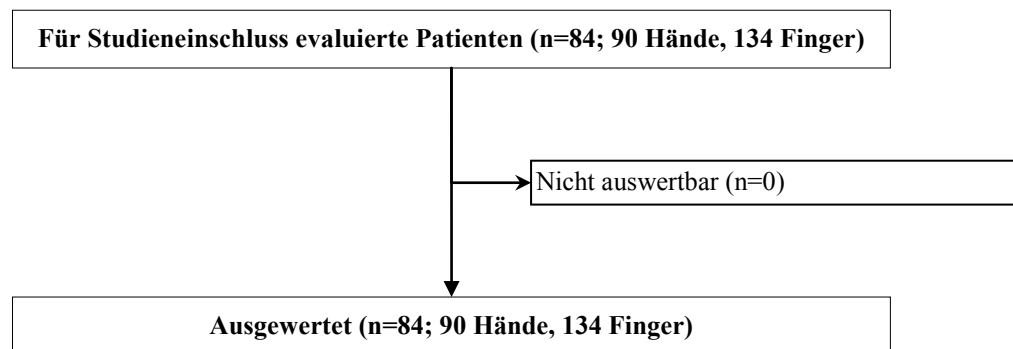


Abbildung 76 (Anhang): Flussdiagramm Anwar et al., 2009

Tabelle 4-178 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Citron et al., 1998

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Beschreibung der Verwendung zweier Fixatoren vor der Operation der Dupuytren'schen Kontraktur
-	Methoden	
4	Studiendesign	Patienten-Review
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p><i>Nelson Hospital</i>, London, England</p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur im Zeitraum zwischen Januar 1994 und Januar 1996.</p> <p>Es wurden 2 Sorten von Fixatoren verwendet: der „Tecnica di Estensione Continua“ (TEC) und der „Verona“-Apparat. Nach Anlegen des Fixators wurde die Hand für 2 bis 3 Tage, bis zum Nachlassen des Schmerzes, ruhig gestellt. Die Spannung wurde bis Erreichen der maximalen Toleranzgrenze angelegt und für 4 Wochen oder bis die Korrektur erzielt wurde, aufrechterhalten, je nachdem, was eher eintrat. Fasziektomie wurde unter Verwendung eines Tourniquets und Wundverschluss mittels XY-Plastik durchgeführt. Die Operation wurde durch die vom Fixator hervorgerufenen Ödeme des Dupuytren'schen Gewebes und der empfindlichen Haut erschwert. Es wurde bis zu 6 Wochen nach der Operation ein Splint verwendet.</p> <p>Der Zeitraum der Nachbehandlung umfasste 2 bis 30 Monate und betrug im Mittel 18 Monate.</p>
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	Eingeschlossen wurden Patienten mit schwerer (Grad III oder IV) Dupuytren'scher Kontraktur, die einer Vorbehandlung mittels Skelet-Traktion zugestimmt hatten.
6b	<p><i>Kohortenstudie (Matching)</i> (Paarbildung) und <i>Matchingkriterien</i>, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</p> <p><i>Fallkontrollstudie (Matching)</i> (Paarbildung) und <i>Matchingkriterien</i>, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</p>	Nicht zutreffend
7	Variablen	Totaler aktiver Bewegungsradius (<i>total range of active</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>movement</i> , TRAM) Beugungskontraktion im peripheren Intrapalangeal (PIP)-Gelenk Rezidivrate Komplikationen
8	Datenquellen/Messmethoden	Der Gesamumfang der aktiven Bewegung (<i>total range of active movement</i> , TRAM) und die im PIP wurden prä- and postoperativ mit einem manuellen Goniometer gemessen
9	<i>Bias</i>	Nicht beschrieben
10	Studiengröße	Es wurden 18 Finger von 13 Patienten operiert.
11	Quantitative Variablen	S. Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Nicht näher beschrieben
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht beschrieben
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to follow-up“)) <i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Es wurden 18 Finger von 13 Patienten operiert. Die Daten aller eingeschlossener Patienten wurden berücksichtigt.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 77
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

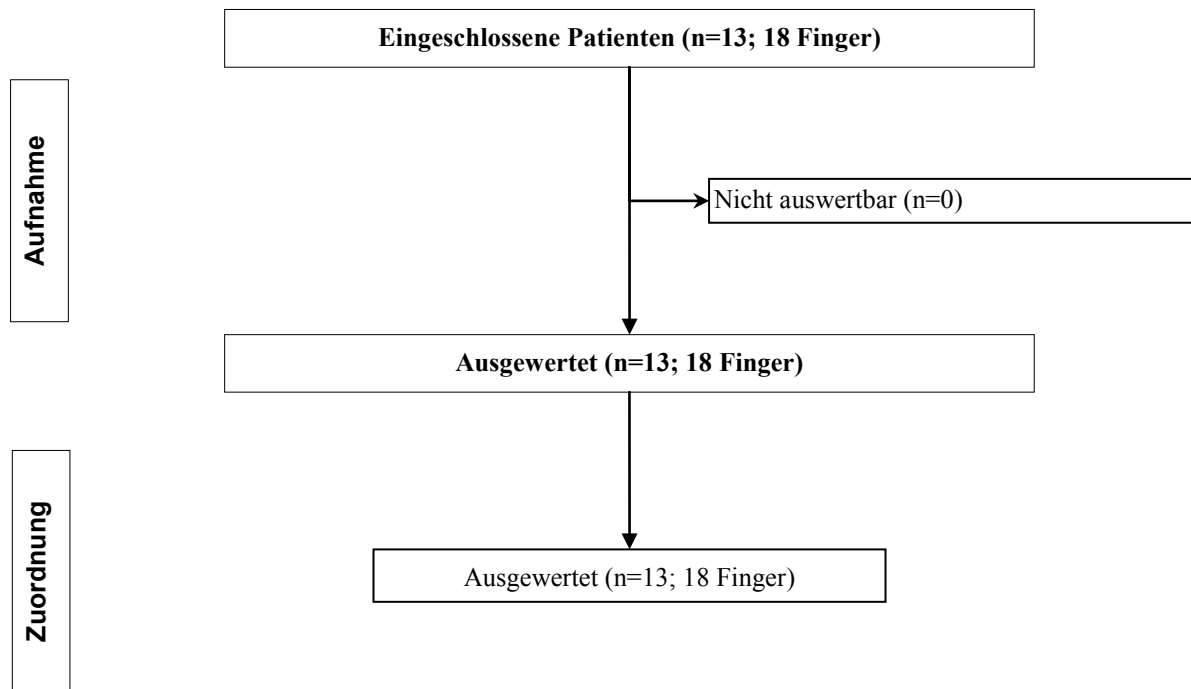


Abbildung 77 (Anhang): Flussdiagramm Citron et al., 1998

Tabelle 4-179 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Coert et al., 2006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Bewertung der Ergebnisse und Risikofaktoren in Bezug auf Komplikationen und mangelhaftem Ergebnis
-	Methoden	
4	Studiendesign	Retrospektive, monozentrische, 8-Jahres-, Einzel-Technik-Studie Es wurden konsekutive Patienten betrachtet.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Abteilung für Plastische Chirurgie, Universitätshospital Groningen, Groningen, Niederlande Eingeschlossen wurden Patienten mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur im Zeitraum zwischen Januar 1990 und Dezember 1997, die am Institut operiert wurden. Operationen wurden unter Lupenvergrößerung durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgte der Einschnitt längs zum Strang. War auch der Finger kontrahiert, wurden 1 oder mehr Z-Plastiken durchgeführt. Die Haut wurde mithilfe unterbrochener Nylon-Fäden geschlossen. Nach Anlegen des Verbands wurde das Tourniquet heruntergelassen. Nach 3 Tagen wurde ein leichter Verband angelegt und mit einem Übungsprogramm begonnen. Fäden wurden nach 10 Tagen gezogen. Bei einsetzender Kontraktur der Beugung wurde innerhalb der ersten Wochen geschient. Der Zeitraum der Nachbehandlung umfasste 0,3 bis 48 Jahre und betrug im Mittel 7,3 Jahre.
6	Studienteilnehmer	
6a	<i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl an; Methoden der Nachbeobachtung) <i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) <i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Eingeschlossen wurden Patienten mit Operation der Dupuytren'scher Kontraktur am Institut im Zeitraum zwischen Januar 1990 und Dezember 2004. Patienten, die bereits an einem anderen Institut operiert worden waren, wurden nicht eingeschlossen. Ein positives Ergebnis des „Tischplatten“-Tests oder eine Kontraktur von mindestens 40° im Metacarpophalangeal (MCP)-Gelenk und/oder 25° im proximalen Interphalangeal (PIP)-Gelenk wurden als Hinweis für eine Operation angesehen.
6b	<i>Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</i> <i>Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</i>	Nicht zutreffend
7	Variablen	Mittlere Verbesserung (in Prozent) pro Gelenk

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das Andauern der Symptome und die Anwesenheit von Schmerz wurden aufgezeichnet. Einschränkungen im Alltag aufgrund der Kontraktur wurden bewertet. Das Ausmaß der Kontraktur in allen MCP- und Interphalangeal (IP)-Gelenken wurde anhand des Streckdefizits bewertet. Das Streckdefizit wurde mithilfe von handelsüblichen Goniometern in Grad gemessen. Die Anwesenheit einer Arthrose-bedingten Kontraktur wurde aufgezeichnet. Datum und Länge der Operation, die Zahl der korrigierten Finger und die Erfahrung des operierenden Arztes wurden erfasst.</p> <p>Mögliche Komplikationen wurden gelistet und in 10 Kategorien eingeteilt. Verletzung von Arterien oder Nerven und das komplexe regionale Schmerzsyndrom (<i>complex regional pain syndrome</i>, CRPS) wurden als schwerwiegende Komplikationen bewertet. Hämatome, Serome, späte Hautkontraktionen, oberflächliche Hautnekrose und Schmerz, der nicht in Verbindung mit der Dystrophie auftrat, als nicht schwerwiegende Komplikationen bewertet wurden.</p> <p>Postoperativ wurde der Bedarf an Physiotherapie und dynamischer Schiene und die Hilfe eines Handtherapeuten bewertet. Die Zahl der Operationen und die Dauer der Nachbeobachtung wurden pro Patient errechnet.</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	S. Item 7
9	<i>Bias</i>	Nicht beschrieben
10	Studiengröße	558 Operationen bei 261 konsekutiven Patienten (205 Männer und 56 Frauen) wurden am Institut durchgeführt.
11	Quantitative Variablen	S. Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Zur statistischen Erhebung wurde <i>Sigmatetest Software</i> verwendet.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Subgruppen wurden mithilfe des <i>One Way</i> Varianzanalyse (<i>one way ANOVA</i>) Tests miteinander verglichen. Zum Vergleich von 2 Gruppen wurde der <i>t</i> -Test (ungepaart) herangezogen. Signifikanzlevel <i>P</i> war <0,05.
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht beschrieben
12d	<p><i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to Follow-up“))</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)</p>	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	558 Operationen bei 261 konsekutiven Patienten (205 Männer und 56 Frauen) wurden am Institut durchgeführt. Die Daten aller eingeschlossener Patienten wurden berücksichtigt.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 78
17	Weitere Auswertungen	Kriterien wurden zusätzlich hinsichtlich Geschlecht und Prädisposition (z. B. Familiengeschichte, Alkoholkonsum etc.) ausgewertet.
a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

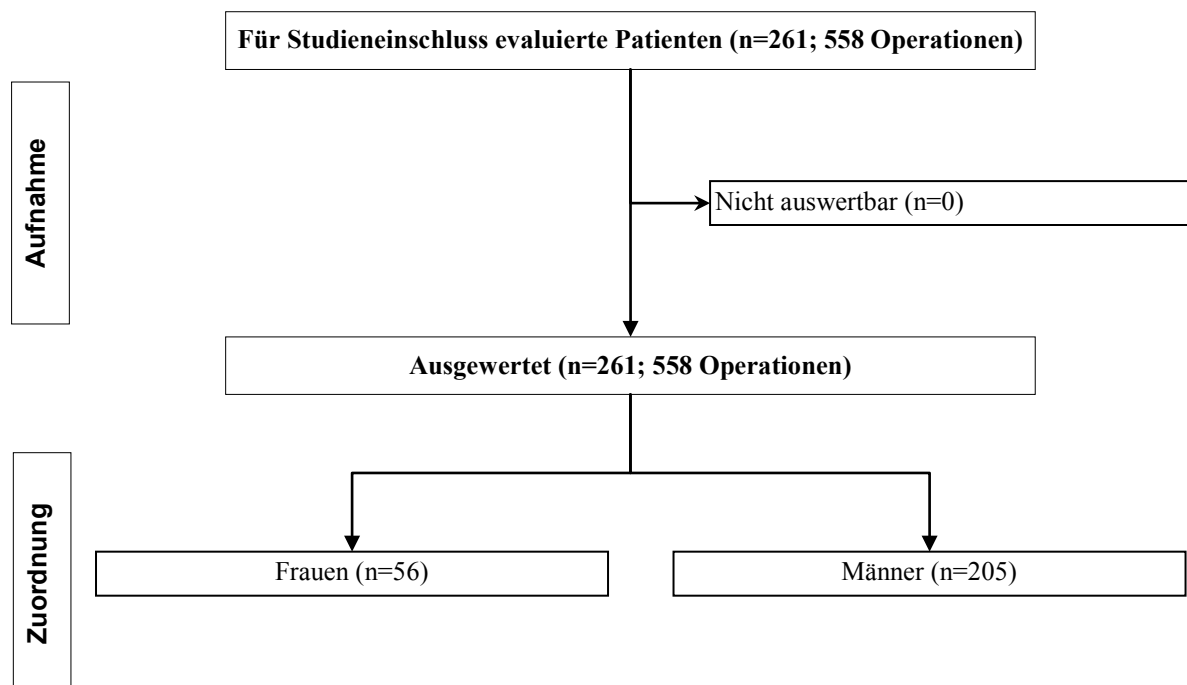


Abbildung 78 (Anhang): Flussdiagramm Coert et al., 2006

Tabelle 4-180 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Cools et al., 1994

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Beschreibung der Verwendung eines Hautlappens der ulnaren Handseite
-	Methoden	
4	Studiendesign	Patienten-Review
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p>Dienst-Orthopädie, <i>OLV-Middelares Hospital</i>, F. Pauwelslei 1, B-1200 Deurne, Belgien</p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur im Zeitraum zwischen 1987 und 1992. Teilnehmer der Studie wurden mithilfe eines Fragebogens evaluiert und zur klinischen Untersuchung und Bewertung des Fragebogens eingeladen.</p> <p>Alle Operationen wurden durch einen der Autoren bzw. unter seiner Aufsicht ambulant (≤ 1 Tag), unter lokaler oder allgemeiner Narkose durchgeführt. Die Operation wurde nach der Methode von Bruner durchgeführt. Die proximalen und distalen Wunden wurden vernäht und die palmare Wunde offen gelassen. Der Arm wurde mittels Schlinge für einen Tag ruhig gestellt, bevor mit aktiven und passiven Bewegungsübungen begonnen wurde.</p> <p>Der Zeitraum der Nachbeobachtung umfasste im Mittel 2,5 Jahre.</p>
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	Eingeschlossen wurden Patienten mit Operation der Dupuytren'schen Kontraktur im Zeitraum zwischen 1987 und 1992. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die mittels offener Wundbehandlung (<i>open-palm</i> Technik) behandelt wurden.
6b	<p><i>Kohortenstudie (Matching)</i> (Paarbildung) und <i>Matching</i>kriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</p> <p><i>Fallkontrollstudie (Matching)</i> (Paarbildung) und <i>Matching</i>kriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</p>	Nicht zutreffend
7	Variablen	<p><u>Objektiv:</u></p> <p>Schwerer Tubiana Score (≥ 8 oder <8, aber 1 Strahl mit 4) Streckdefizit 2, 3, 4 / 1 (1=1-45°; 2=46-90°; 3=91-135°;</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4=136-180°)</p> <p>Beugungsdefizit 4 (Abstand zwischen der Fingerspitze und der distalen Handfurche: $4 \geq 3$ cm)</p> <p>Gesamter Bewegungsumfang (<i>full range of motion</i>, FROM)</p> <p>Rezidiv / schwer (neue Dupuytren'sche Kontraktur innerhalb des operierten Bereichs)</p> <p>Ausdehnung (neue Dupuytren'sche Kontraktur außerhalb des operierten Bereichs)</p> <p>Gesamtrate der Komplikationen</p> <p><u>Subjektiv:</u></p> <p>Gesamtzufriedenheit</p> <p>Vorbereitet zur Nachoperation</p> <p>Zufriedenheit mit der Nachbehandlung</p> <p>Komplikationen</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	S. Item 7
9	<i>Bias</i>	Nicht beschrieben
10	Studiengröße	Es wurden 33 Hände von 28 Patienten operiert.
11	Quantitative Variablen	S. Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Nicht näher beschrieben
12b	Subgruppen und Interaktionen	<p>Streckdefizit, Beugungsdefizit, FROM, Tubiana <i>Score</i> und Rezidiv wurden mit der Diathese in Verbindung gesetzt.</p> <p>Streckdefizit, Beugungsdefizit und FROM wurden mit Rezidiv in Verbindung gesetzt.</p> <p>Rezidiv wurde mit folgenden prognostischen Faktoren in Verbindung gesetzt: Familiengeschichte, frühes Einsetzen der Erkrankung (<40 Jahre), bilaterale Erkrankung, Diabetes Mellitus, Kardiovaskuläre Erkrankung, Raucher, Alkoholkonsum, ektopische Erkrankung, Rezidiv nach Fasziektomie</p>
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht beschrieben
12d	<p><i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to Follow-up“))</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)</p>	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Es wurden 33 Patienten kontaktiert. 28 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Es wurden 33 Hände von 28 Patienten operiert. Alle 28 Patienten flossen in die Auswertung ein.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 79
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

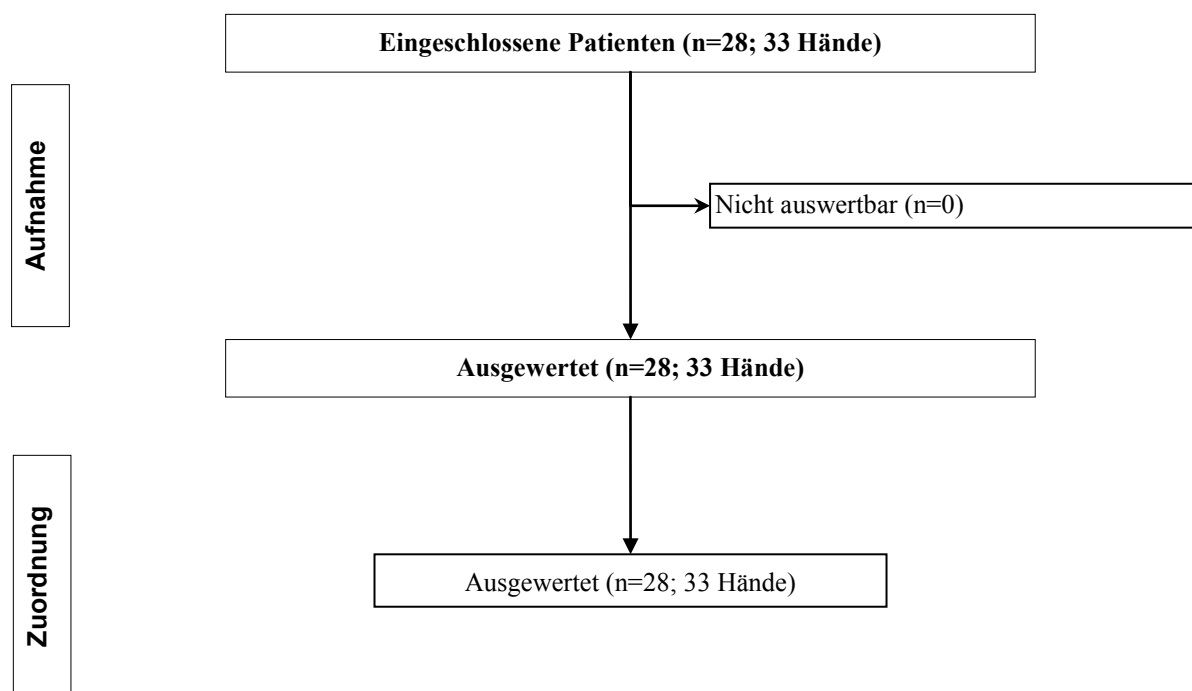


Abbildung 79 (Anhang): Flussdiagramm Cools et al., 1994

Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Denkler, 2005

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Vergleich von Operationen mit Lokalanästhesie und Epinephrin ohne Tourniquet zu Operationen gemäß Krankenhaus-Standard mit traditioneller Anästhesie und Tourniquet
-	Methoden	
4	Studiendesign	Retrospektive Studie
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p><i>Department of Plastic Surgery, University of California, San Francisco, CA, USA</i></p> <p>Es wurden konsekutive Patienten betrachtet.</p> <p>Operationen wurden unter 3,5-facher Lupenvergrößerung durchgeführt. Bei allen Patienten wurde eine regionale Fasziektomie durchgeführt, bei der erkrankte Faszien entfernt wurden.</p> <p>Krankenhaus-Patienten erhielten oftmals Cefalozin zur Prophylaxe, das vom Anästhesisten gegeben wurde. Die genaue Zahl wurde nicht festgehalten.</p> <p>Bei Patienten mit Lokalanästhesie und Epinephrin wurde Pulsoxymetrie zur Überwachung eingesetzt. Orale oder intravenöse Beruhigungsmittel waren nicht notwendig. Epinephrin wurde in Konzentrationen von 1:100.000 bis 1:1000.000 gegeben. Üblicherweise wurden 3 mL Lidocain 1% mit Epinephrin und 3 mL Bupivacain (<i>Marcaine</i>) 0,5% gegeben. Im Mittel wurden 8,7 mL pro Finger zur Fingerblock-Anästhesie in die Handfläche gegeben und zur lokalen Infiltration unterhalb der Bruner-Zickzack-Schnitte in Handfläche und Fingern. Wurden mehrere Finger operiert, wurden die Finger nacheinander nach Vollendung jedes Fingers gespritzt, um den Epinephrin-Effekt zu maximieren. Finger wurden nicht dorsal injiziert, um den dorsalen kollateralen Kreislauf nicht zu behindern und zirkuläre Kompression zu vermeiden. Orale Antibiotika wurden nicht routinemäßig verabreicht.</p> <p>Patienten wurden 1 bis 40 Monate nachbeobachtet.</p>
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer</p>	<p>Eingeschlossen wurden Patienten mit Dupuytren'scher Fasziektomie durch den Autor.</p> <p>Alle Patienten erteilten ihre Einwilligung bzgl. Risiken, Nutzen, Alternativen und möglichen Komplikationen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Auswahl)	
6b	<i>Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</i> <i>Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</i>	Nicht zutreffend
7	Variablen	Mittlere prä- und postoperative Kontraktur pro Gelenk Mittlere Verbesserung (in Grad) pro Gelenk unerwünschte Ereignisse / Komplikationen
8	Datenquellen/Messmethoden	S. Item 7
9	<i>Bias</i>	Nicht beschrieben
10	Studiengröße	42 Finger (26 Patienten, 26 Eingriffe), die gemäß Krankenhausstandard operiert wurden, und 60 Finger (40 Patienten, 47 Eingriffe), die unter Lokalanästhesie mit Epinephrin operiert wurden, flossen in die Auswertung ein.
11	Quantitative Variablen	S. Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Nicht näher beschrieben
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht beschrieben
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to Follow-up“)) <i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren	42 Finger (26 Patienten, 26 Eingriffe), die gemäß Krankenhausstandard operiert wurden, und 60 Finger (40 Patienten, 47 Eingriffe), die unter Lokalanästhesie mit Epinephrin operiert wurden, flossen in die Auswertung ein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 80
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend

a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

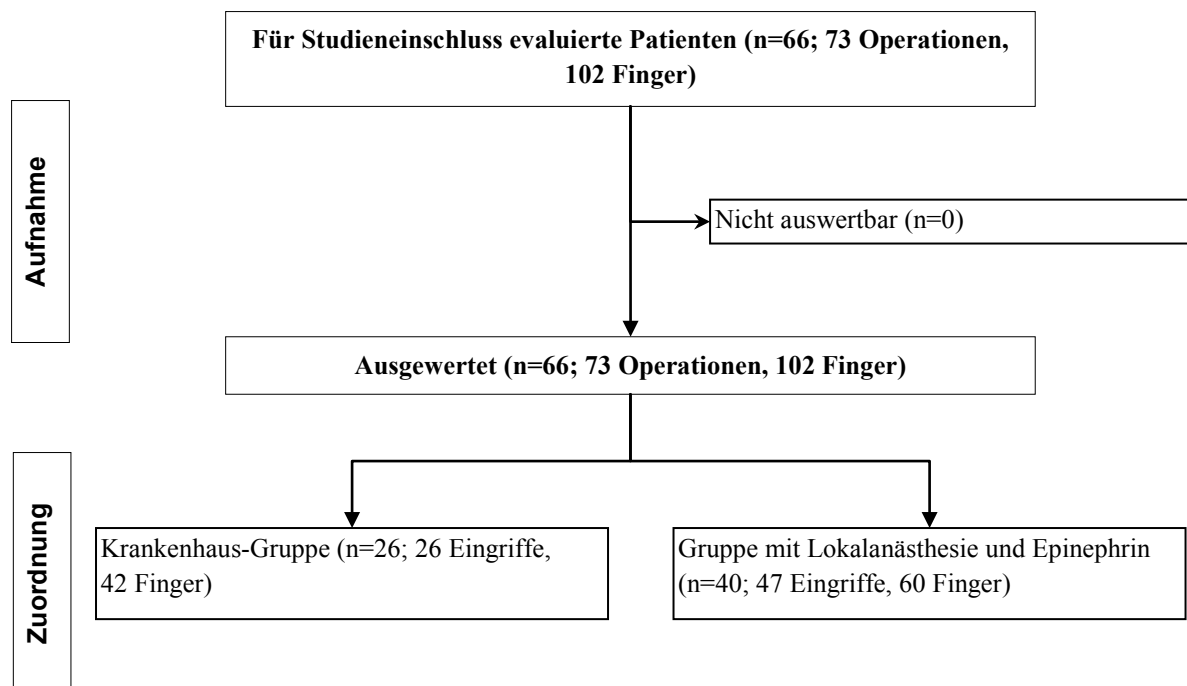


Abbildung 80 (Anhang): Flussdiagramm Denkler, 2005

Tabelle 4-182 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Foucher et al., 1995

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Untersuchung, ob sich das postoperative Ergebnis bei der Fasziektomie bei Dupuytren'scher Kontraktur auf Grundlage der präoperativen Kontraktur und der intraoperativen Korrektur vorhersagen lässt
-	Methoden	
4	Studiendesign	Nachuntersuchung behandelter Patienten
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p>Clinique du Parc, 4, boulevard du Président Edwards, F-67000 Strasbourg, Frankreich</p> <p>Im Zeitraum zwischen 1984 und 1985 konsekutiv operierte Patienten wurden zur Nachuntersuchung kontaktiert (mittlere Nachbeobachtung 6,6 Jahre).</p> <p>Die Operation wurde ambulant unter Verwendung einer unterstützenden Plexusblockade durchgeführt. Der Einschnitt erfolgte transversal entlang der mittleren Handfurche und wurde, den Anforderungen entsprechend, durch einen Bruner-Schnitt am Finger erweitert. In manchen Fällen wurde ein zweiter transversaler Einschnitt in der Metacarpophalangeal (MCP)-Falte vorgenommen. Der Bruner-Schnitt wurde auf Höhe des transversalen Schnitts umgestülpt und mittels V-Y-Plastik teilweise verschlossen, um eine Kontraktur zu verhindern und eine partielle Aponeurektomie zu erlauben. In 9 Fällen wurde vor der Operation ein Spiralstrang nach Watson antizipiert, was zu 6 falsch-positiven und keinem falsch-negativen Ergebnissen führte. Alle Operationen wurden vom selben Chirurg durchgeführt.</p> <p>Mit der Operation verbundene Prozeduren waren 4 „Check-rein“ (Sperrzügel) Arthrolysen, 3 Tenotomien des Extensors auf Höhe der zweiten Phalanx und 9 partielle Tenotomien in der Handfläche aufgrund positiver Finochietto-Tests nach Entfernen abnormen Gewebes.</p> <p>Transversale Einschnitte in der Handfläche und Einschnitte in den Fingern wurden offen gelassen. Eine Schiene wurde angelegt, wenn der Patient den Operationssaal verließ. Die Schiene wurde nachts für 2 bis 3 Monate nach der Operation getragen. Mit der Mobilisierung der Beugung wurde am Tag nach der Operation begonnen und wöchentlich kontrolliert.</p>
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p>	Es wurden nur die Patienten eingeschlossen, die zwischen 1984 und 1985 operiert worden waren und auf Einladung zur Nachuntersuchung erschienen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	
6b	<i>Kohortenstudie (Matching</i> (Paarbildung) und <i>Matching</i> kriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) <i>Fallkontrollstudie (Matching</i> (Paarbildung) und <i>Matching</i> kriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Medianes prä- und postoperatives Streckdefizit pro Gelenk und über alle Gelenke Mediane Verbesserung (in Grad) pro Gelenk und über alle Gelenke Mediane Verbesserung (in Prozent) pro Gelenk und über alle Gelenke Rezidivrate Komplikationen
8	Datenquellen/Messmethoden	Streck- und Beugungsdefizite am MCP- und am proximalen Interphalangeal (PIP)-Gelenk wurden vor und nach der Operation mithilfe eines Goniometers gemessen. Eine Untersuchung der residualen Deformation des distalen Interphalangeal-Gelenks war nicht Bestandteil der Studie. Komplikationen und andere Faktoren, die Einfluss auf das Endergebnis im Hinblick auf Verbesserung oder Rezidiv hatten oder eine Ausbreitung der Krankheit bewirkten, wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Statur, Art der Arbeit und betroffenem Strahl untersucht. Zielkriterien wurden vor, unmittelbar im Anschluss an die Operation und während der Nachbeobachtung (im Mittel 6,6 Jahre) erhoben.
9	<i>Bias</i>	Nicht beschrieben
10	Studiengröße	75 Patienten, die zwischen 1984 und 1985 operiert worden waren, wurden zur Nachuntersuchung eingeladen. 3 Patienten waren mittlerweile verstorben und 13 wurden nur am Telefon befragt und wurden ausgeschlossen. 54 Patienten (67 Finger) wurden eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	S. Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Messergebnisse wurden in Grad ermittelt, in Prozentwerte umgerechnet und miteinander verglichen. Students <i>t</i> -Test wurde in der statistischen Analyse verwendet und nur statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) wurden berichtet.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht beschrieben
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigem Ausscheiden („loss to follow-up“) <i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	75 Patienten, die zwischen 1984 und 1985 operiert worden waren, wurden zur Nachuntersuchung eingeladen. 3 Patienten waren mittlerweile verstorben, 5 waren umgezogen und 13 wurden nur am Telefon befragt und wurden ausgeschlossen. 54 Patienten (67 Finger) wurden eingeschlossen.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 81
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

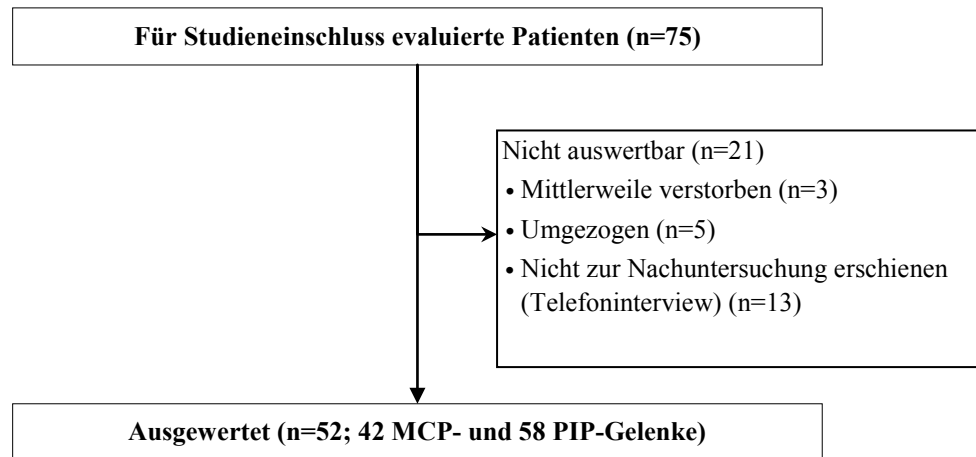


Abbildung 81 (Anhang): Flussdiagramm Foucher et al., 1995

Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kobus et al., 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Präsentation eines eigenen Ansatzes eine Dupuytren'sche Kontraktur zu behandeln (Fasziektomie) und Auswertung von Behandlungsergebnissen bei Patienten mit Hypertrophie der palmaren Sehnenplatte
-	Methoden	
4	Studiendesign	Retrospektive Analyse, einarmig, monozentrisch
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Ort: <i>Plastic Surgery Hospital</i> in Polanica Zdroj Zeit: 1977 – 2002 Nachbeobachtungszeit: 6 Monate Intervention: <ul style="list-style-type: none"> • Operation unter lokaler Anästhesie und Ischämie • Bunnell-Naht gefolgt von einer Fasziektomie des hypertrophen Segments der palmaren Sehnenplatte • Schließung der Wunde durch V-Y Plastik
6	Studienteilnehmer	
6a	<i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl an; Methoden der Nachbeobachtung) <i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) <i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophie der palmaren Sehnenplatte • Dupuytren'sche Kontraktur • Komplette medizinische Dokumentation verfügbar Ausschlusskriterien: Nicht zutreffend
6b	<i>Kohortenstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) <i>Fallkontrollstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Beobachtete Variablen: <ul style="list-style-type: none"> • Wiederherstellung der des kompletten Bewegungsradius • Totale Streckung im MP und den interphalangealen Gelenken • Rezidiv • Verschlechterung der Handfertigkeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Komplikationen
8	Datenquellen/Messmethoden	Keine Angaben
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	Es wurden insgesamt 288 Patienten behandelt und die Analyse wurde für 253 Patienten durchgeführt
11	Quantitative Variablen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Nicht zutreffend
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Keine Angaben
12d	<p><i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to follow-up“))</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)</p>	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	<p>In Behandlung: n= 288</p> <p>In Analyse: n= 253</p> <p>(Es sind nur Patienten mit komplett verfügbarer medizinischer Dokumentation in die Analyse eingegangen)</p>
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	288 Patienten wurden in dem Krankenhaus behandelt und Daten über 253 Patienten wurden analysiert.
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
<p>a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)</p>		

Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mäkelä et al., 1991

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Bewertung von Langzeitergebnissen nach Operation (subtotale Fasziektomie) in Tagesklinik im Vergleich zu Operation mit stationärem Aufenthalt von Patienten mit Dupuytren'sche Kontraktur
-	Methoden	
4	Studiendesign	Monozentrisch, kontrolliert, offen
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Ort: <i>Kuopio University Central Hospital</i> in Finnland Zeit: 1976 – 1984 Mediane Nachbeobachtungszeit: 3,2 Jahre (± 19 Monate) Intervention: <ul style="list-style-type: none"> Subtotale Fasziektomie in Tagesklinik vs <ul style="list-style-type: none"> Stationäre subtotale Fasziektomie <ul style="list-style-type: none"> Mittels axillärer Blockade, intravenöser regionaler Anästhesie, generelle Anästhesie oder peripherer Nervenblockade
6	Studienteilnehmer	
6a	<i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl an; Methoden der Nachbeobachtung) <i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) <i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> Dupuytren'sche Kontraktur Ausschlusskriterien: Nicht zutreffend
6b	<i>Kohortenstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) <i>Fallkontrollstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Beobachtete Variablen: <ul style="list-style-type: none"> Bewegungsradius der Finger Rezidivder Kontraktur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Fortsetzung der Kontraktur Komplikationen
8	Datenquellen/Messmethoden	<p>Methoden nach Boyes (1950) und Honner et. al (1971):</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewegungsradius nach Boyes: gemessen durch den Abstand um den die Fingerspitze nicht die distale Handfurche erreicht (A) und der Abstand um den die Fingerspitze nicht die Ebene des zweiten bis fünften Mittelhandknochen erreicht (volle Streckung) (B) Einstufung nach Honner: Exzellent – volle Krümmung und Streckung der Finger, volle Funktion, keine Rezidive Gut – Leichte Einschränkung der Krümmung oder Streckung. Gelegentlich auftretende Rezidiv ist zu schwach um normale Aktivität einzuschränken Mittelmäßig – Einschränkung der Krümmung oder Streckung mit Gelenksteife. Rezidiv oder Fortsetzung schränkt normale Aktivität leicht ein Mangelhaft – Keine Verbesserung des anfänglichen Bewegungs- oder Funktionsspielraums. Rezidiv oder Fortsetzung verursacht schweren Funktionsverlust Bewertungsskala: A+B Gut: 0 - 2,5 cm Mittelmäßig: 2,6 – 5,0 cm Mangelhaft: 5,1 – 7,5 cm Versagen: >7,5 cm
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	<p>Es wurden 220 Operationen (n_{OP}) an 211 Händen (n_H) von 160 Patienten durchgeführt. In die Analyse sind Daten von 153 Händen (n_H) von 127 Patienten eingegangen.</p> <p>179 Operationen wurden in der Tagesklinik durchgeführt 41 mit stationärer Behandlung (durchschnittliche Dauer des Aufenthalts: 3,6 Tage (Bereich: [2-9 Tage])).</p>
11	Quantitative Variablen	<p>Anzahl Fälle mit Rezidiv</p> <p>Anzahl Fälle mit Fortsetzung der Krankheit</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Es wurden der Chi ² -Test und Fisher's exakter Test verwendet
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht zutreffend
12d	<p><i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to follow-up“))</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der</p>	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Behandelt ($n_{OP}=220$ Operationen, $n_H=211$ Hände): $n_{OP}=179$ Operationen in Tagesklinik $n_{OP}=41$ Operationen in stationärem Aufenthalt In Analyse ($n_H=153$ Hände): $n_H=117$ Operationen in Tagesklinik $n_H=36$ Operationen in stationärem Aufenthalt
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 82
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

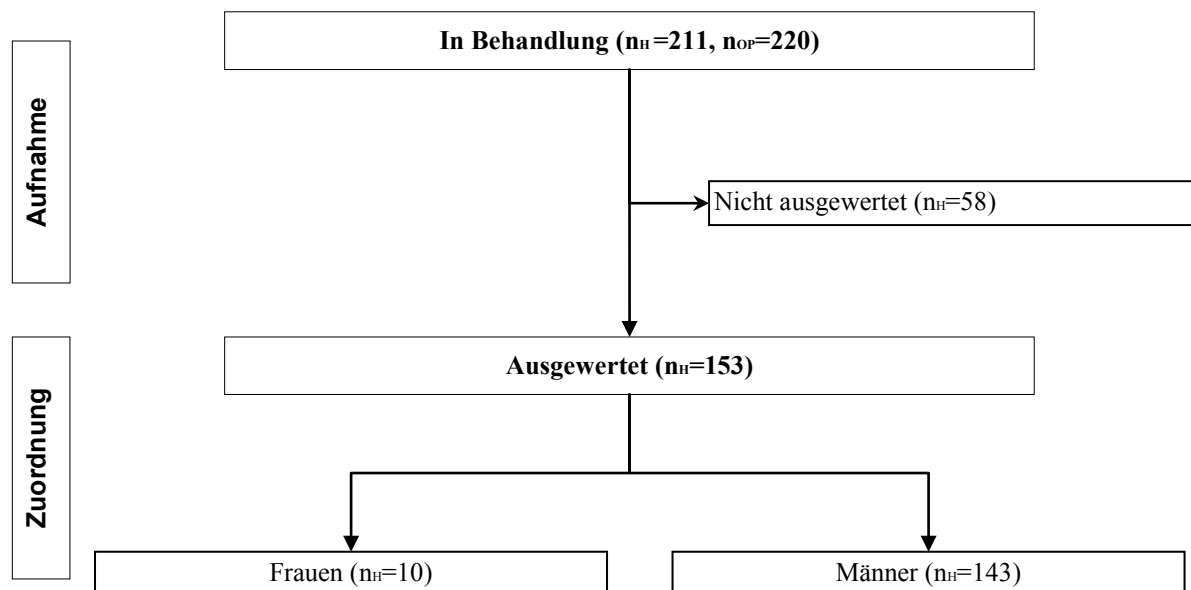


Abbildung 82 (Anhang): Flussdiagramm Mäkelä et al., 1991

Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mavrogenis et al., 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Bewertung von Bewegungsradius nach einer partiellen Fasziektomie bei Dupuytren'scher Kontraktur
-	Methoden	
4	Studiendesign	Einarmig, offen, unkontrolliert
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p>Ort: <i>First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School</i></p> <p>Zeit: Publikation: 2009 Mittlere Zeit von Diagnose bis Operation: 20 Monate (± 6-54 Monate) Mittlere Nachbeobachtungszeit: 6,6 Jahre (Intervall: 2-9 Jahre)</p> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Partielle Fasziektomie unter regionaler Anästhesie oder axillärer Nervenblockade (mit Stauschlauch) mit geraden oder Zickzack-Einschnitten • Schließung der Wunde mittels unterbrochenen nicht-absorbierbaren Nähten (Ziehen nach 15 Tagen) und Z-Plastik • Kompressionsverband nach Operation (Wechsel nach 7 Tagen) • Schienung bis 2 Wochen nach Operation, dann bis zu Woche 8 nur Nacht-Schienung • Patienten wurden instruiert die beteiligten Finger aktiv und passiv zu beugen und strecken
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl an; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupuytren'sche Kontraktur • Indikation zur Operation: metakarpophalangeale Gelenkskontraktur von $\geq 30^\circ$ und jegliche Grade der proximalen interphalangealen Gelenkskontrakturen <p>Ausschlusskriterien: Nicht zutreffend</p>
6b	<p><i>Kohortenstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Matching</p>	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	
7	Variablen	Beobachtete Variablen: <ul style="list-style-type: none"> • Bewegungsradius der Finger • Rezidivder Kontraktur • Komplikationen
8	Datenquellen/Messmethoden	Messung der Grades der <i>flexion</i> Kontraktur
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	Es wurden 196 Patienten bzw. 235 Hände operiert. Nach dem <i>Follow-up</i> sind 178 Patienten in die Analyse eingegangen
11	Quantitative Variablen	Anzahl Patienten mit komplett wiedergewonnenem Bewegungsradius Anzahl Patienten mit Rezidiv
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Nicht zutreffend
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht zutreffend
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to Follow-up“)) <i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Es wurden 196 Patienten bzw. 235 Hände operiert. Nach dem <i>Follow-up</i> sind 178 Patienten in die Analyse eingegangen
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13c	Flussdiagramm	Abbildung 83
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend

a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

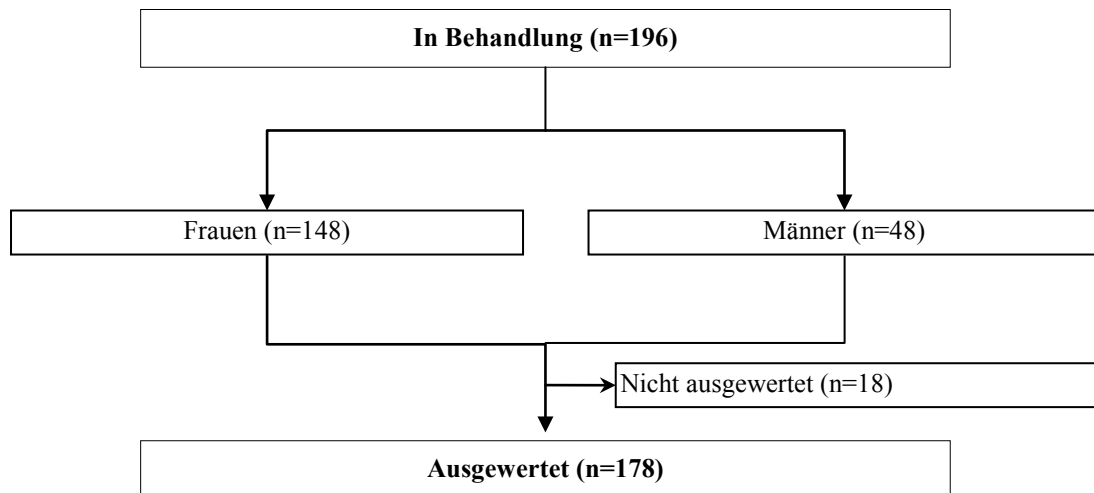


Abbildung 83 (Anhang): Flussdiagramm Mavrogenis et al., 2009

Tabelle 4-186 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Misra et al., 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Prognose des Ergebnisses nach limitierter Dupuytren'scher Fasziektomie an PIP-Gelenken, falls nötig in Kombination mit Gelenklösung, um Faktoren zu identifizieren die für rezidivierende PIP-Gelenkskontraktur prädisponieren
-	Methoden	
4	Studiendesign	Prognostisch, prospektiv, einarmig
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Ort: <i>Imperial College School of Medicine, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Chelsea und Westminster Hospital, London, United Kingdom</i> Zeit: 1998 - 2002 Messungen vor, direkt nach und ein Jahr nach der Operation Mittlere Follow-Up Zeit: 1,5 Jahre (Intervall: 1-3 Jahre) Intervention: Mit Stauschlauch Methode, Herausschneiden der Dupuytren'schen Stränge mittels Mittellinieneinschnitt der Haut auf der volaren Seite und transversaler palmarer Einschnitt. Gegebenenfalls sanfte passive Manipulation. Verschluss der digitalen Einschnitte mittels Z-Plastiken und offengelassener Handfläche. Anschließend gut gepolsterter Verband, der nach 3 Tage reduziert wird. 3 Monate lang statische Nacht-Streckungsschiene
6	Studienteilnehmer	
6a	<i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl an; Methoden der Nachbeobachtung) <i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) <i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	4. Einschlusskriterien: • Dupuytren'sche Kontraktur am PIP-Gelenk 5. Ausschlusskriterien: • Dupuytren'sche Kontraktur nur am MCP Gelenk • Bedarf von Dermofasziektomie
6b	<i>Kohortenstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) <i>Fallkontrollstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Beobachtete Variablen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beugekontraktur vor und nach der Operation • Finale Beugekontraktur in Beziehung zu präoperativer Deformierung, befallene Gelenke, intraoperativer Korrektur, Notwendigkeit Gelenklösung und postoperative Befolgung (<i>compliance</i>) der Therapie • Rezidivrate • Komplikationen
8	Datenquellen/Messmethoden	Goniometer
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	Behandlung von 56 Patienten in der Studie. Komplette Messungen für 37 Patienten mit insgesamt 49 befallenen Fingern. 3 der 49 Finger hatten kombinierte MCP und PIP Kontraktur.
11	Quantitative Variablen	Anzahl Finger die komplette Streckung erreichten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	<i>Paired</i> und <i>unpaired</i> Student's t-Test, Pearsons Korrelationstest
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht zutreffend
12d	<p><i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to follow-up“))</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)</p>	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Behandelt: 56 Patienten Komplette Messungen: 37 Patienten mit 49 betroffenen Fingern
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	19 Patienten wurden ausgeschlossen aufgrund nicht kompletter präoperativer Daten (3) oder Nichtauswertbarkeit für die <i>Follow-Up</i> Studie (16). Gründe für Nichtauswertbarkeit waren

Item ^a	Charakteristik	Studieninformation
		Tod, Umzug und Nichtverfolgbarkeit aufgrund Addressänderung
13c	Flussdiagramm	Abbildung 84
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend

a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

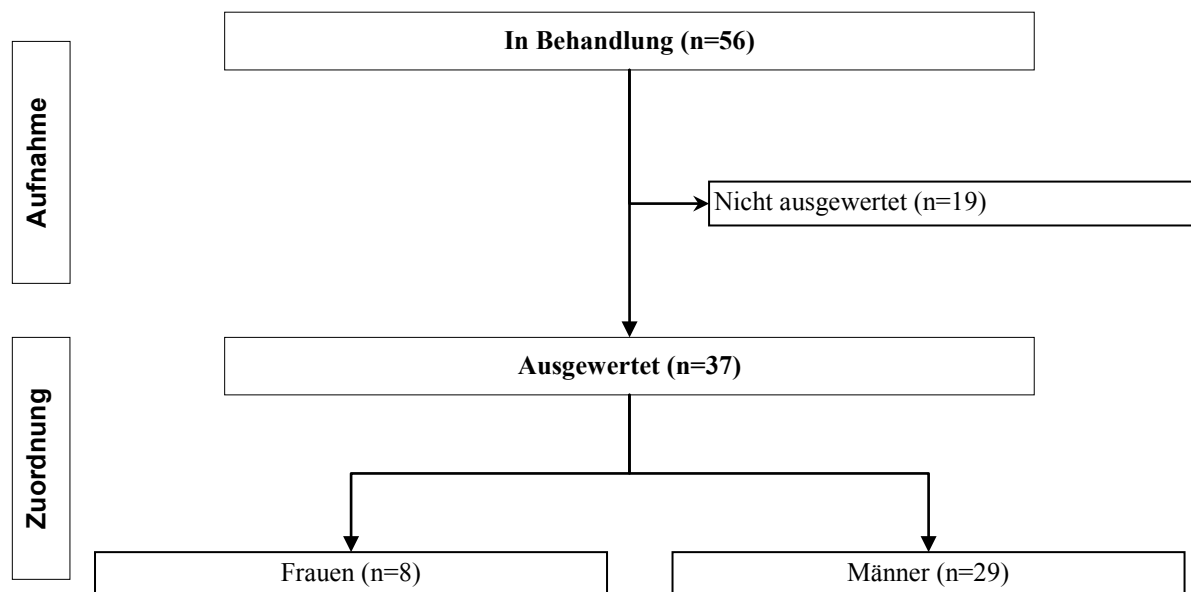


Abbildung 84 (Anhang): Flussdiagramm Misra et al., 2007

Tabelle 4-187 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sennwald et al., 1990

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	<ul style="list-style-type: none"> Analyse der perioperativen und postoperativen Ergebnisse nach einer Fasziektomie Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur Bewertung der perioperativen und postoperativen Risiken <p>Hypothesen: Rate der postoperativen Steifheit korreliert mit Erkrankungsgrad Rate der Steifheit ist signifikant größer wenn der Patient eine Nachoperation hat</p>
-	Methoden	
4	Studiendesign	Review, einarmig, offen, monozentrisch
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p>Ort: <i>Center for Hand Surgery</i> St. Gallen (Schweiz)</p> <p>Zeit: 1. Juni 1987 bis 1. April 1988</p> <p>Nachbeobachtungszeit: 3-6 Monate</p> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> Durchführung der Operation durch 2 Operateure. Unterschiede der Technik: <ul style="list-style-type: none"> Rotationslappen vs <i>Cross-finger</i> Lokalisation und Anzahl von Z-Plastiken Anästhesie durch infraklavikuläre Blockade (mit Stauschlauch) Einschnitte: gerade, längs und zentriert durch pathologische Faszien Fasziektomie der kompletten plamaren Aponeurosis der beeinträchtigten Finger
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl an; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Primärerkrankung an Dupuytren'scher Kontraktur oder Rezidiveiner Dupuytren'schen Kontraktur <p>Ausschlusskriterien: Nicht zutreffend</p>
6b	<i>Kohortenstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien,	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer <i>Fallkontrollstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	
7	Variablen	Beobachtete Variablen: <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des operativen Eingriffs • Komplikationsrate beim operativen Eingriff • Auftreten von Steifheit • Pathologische Aponeurosis
8	Datenquellen/Messmethoden	Einstufung der Erkrankung mittels Lokalisation von pathologischen Faszien: Grad 0 – kleiner palmarer Knoten Grad 1 – pathologische fasziiale Verdickung die sich nicht über die MP <i>flexion</i> Falte ausdehnt Grad 2 – Befall begrenzt auf das erste Fingerglied Grad 3 – Progression entlang des zweiten Fingerglieds, ohne sich über die distale interphalangeale <i>flexion</i> Gelenksfalte auszubreiten Grad 4 – Befall des dritten Phalanx wobei sich die Läsion bis über das DIP Gelenk ausgebreitet hat Lokalisation an Fingern 1 - 5
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	Es wurden 203 Patienten mit Erkrankung an insgesamt 256 Händen bzw. 494 Fingern in die Studie eingeschlossen. Operiert wurden 98 Patienten an insgesamt 103 Händen bzw. 239 Fingern. 182 Operationen wurden in die Analyse für die Dauer der Operation eingeschlossen
11	Quantitative Variablen	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer des operativen Eingriffs • Komplikationsrate beim operativen Eingriff
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	„Dauer der Operation“ wurde mittels Gamma Test auf Korrelation mit „Erkrankungsgrad“ geprüft und als prozentuale Abweichung von der mittleren Dauer der Operation gemessen. Test auf Korrelation zwischen postoperativer Steifheit und Erkrankungsgrad und Test, ob Steifheitsrate höher ist ,wenn Patient Nachoperation hatte, mittels Chi ² -Test Restliche Variablen wurden mit Angabe von Anzahlen und prozentualen Anteilen beschrieben
12b	Subgruppen und Interaktionen	Perioperative und postoperative Risiken sind stratifiziert nach Geschlecht, Erkrankungsgrad und primärer Operation oder Nachoperation
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht zutreffend
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	follow-up“)) <i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Es wurden 203 Patienten mit Erkrankung an insgesamt 256 Händen bzw. 494 Fingern in die Studie eingeschlossen. Operiert wurden 98 Patienten an insgesamt 103 Händen bzw. 239 Fingern. 182 Operationen wurden in die Analyse für die Dauer der Operation eingeschlossen
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 85
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsm 2008; 11: 260–265)		

* Die Analyse über die Dauer der Operation wurde mit Angaben über 182 Operationen durchgeführt

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

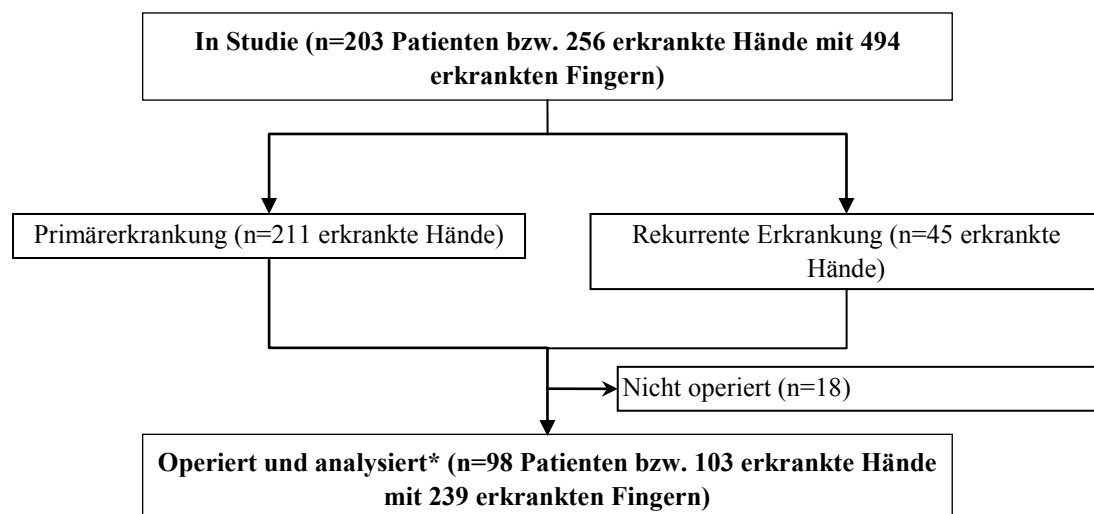


Abbildung 85 (Anhang): Flussdiagramm Sennwald et al., 1990

Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shaw et al., 1996

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Bewertung der Ergebnisse einer Langzeit Nachbeobachtung von Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur, die mit einer subtotalen Palmarfasziektomie mittels <i>open palm</i> Technik behandelt wurden
-	Methoden	
4	Studiendesign	Langezeit Nachbeobachtungsstudie, einarmig, offen
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Ort: <i>Bradford Hospitals Trust</i> , Bradford, Vereinigtes Königreich Zeit: 1974 – 1986 Behandlungszeitraum Ab 1992 Bewertungszeitraum Intervention: <ul style="list-style-type: none"> • Subtotale palmare Fasziektomie mittels T-förmigen palmarem Einschnitt • Palmare Zickzack oder Mittellinie-Einschnitte für Untersuchung und Entfernung des Bands der beeinträchtigten Finger • Z-Plastik • Unterstützender Verband (Abnahme nach 4-5 Tagen) und Ermutigung zur Mobilisierung • Keine Physiotherapie oder Schienung
6	Studienteilnehmer	
6a	<i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl an; Methoden der Nachbeobachtung) <i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) <i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten die durch den Senior-Autor aufgrund Dupuytren'scher Kontraktur mittels <i>Open Palm</i> Technik im Behandlungszeitraum operiert wurden • Indikation zur Operation: <i>flexion</i> Kontraktur, MP oder PIP-Gelenke soweit einschließend, dass Handfunktion beeinträchtigt wird und der Zustand für den Patienten unakzeptabel wird. • Für Analyse: komplette Fallberichte vorhanden Ausschlusskriterien: Nicht zutreffend
6b	<i>Kohortenstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) <i>Fallkontrollstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Beobachtete Variablen: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Kontraktur des MP- und PIP-Gelenks

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Totaler Bewegungsradius prä- & postoperativ und nach dem <i>Review</i> • Mittlerer Bewegungsradius • Komplikationen • Überlebensrate
8	Datenquellen/Messmethoden	<p>Allgemeine und individuelle Gelenkskontrakturen wurden mittels Strickland und Gloglovac Methode (1980) erfasst in der der totale Bewegungsradius der individuellen Gelenke benutzt wird um einen Prozentsatz des totalen Spielraums für jeden einzelnen Finger abzuleiten</p> <p>Totale Bewegung= <u>(MP-PIP flexion) – Minderung der Streckung</u> 190° x 100%</p>
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	31 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, davon waren für 25 Patienten komplette Fallberichte verfügbar. 26 Hände bzw 39 Finger wurden operiert.
11	Quantitative Variablen	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Kontraktur des MP- und PIP-Gelenks • Totaler Bewegungsradius prä- & postoperativ und nach dem <i>Review</i> • Mittlerer Bewegungsradius • Prozentuales Überleben der Dupuytren'schen Kontraktur
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Siehe 8 und zur Ableitung des Überlebens wurde die Kaplan-Meier Methode eingesetzt
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht zutreffend
12d	<p><i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to follow-up“))</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)</p>	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während	31 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, davon waren für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	25 Patienten komplette Fallberichte verfügbar. 26 Hände bzw. 39 Finger wurden operiert.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 86
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend

a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

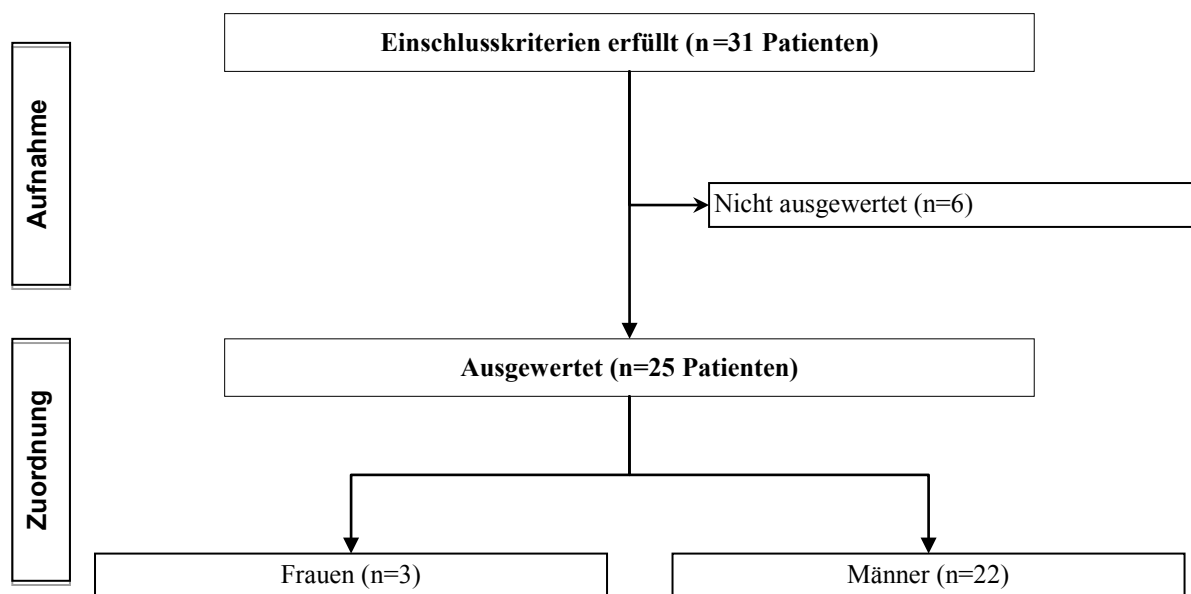


Abbildung 86 (Anhang): Flussdiagramm Shaw et al., 1996

Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Stahl et al., 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Bewertung und Darstellung der Dupuytren'schen Krankheit bei Frauen
-	Methoden	
4	Studiendesign	Retrospektive Studie auf Grundlage von Krankenakten
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p><i>Unit of Hand Surgery, Rambam Medical Center, Haifa, Israel</i></p> <p>Eingeschlossen wurden alle Krankenakten von Frauen mit Dupuytren'scher Kontraktur, die zwischen 1986 und 2005 im Institut behandelt und für mindestens 1,5 Jahre nachbeobachtet worden waren.</p> <p>Es wurde ein digitoplamarer Zickzackschnitt von der Handfläche bis zum distalen Interphalangeal (DIP)-Gelenk des betroffenen Strahls vorgenommen. Falls notwendig, wurden Einschnitte für die Z-Plastik vorgenommen. Hautlappen wurden herausgebildet und erhöht. Es wurde großflächig exponiert, um die Präparierung und Erkennung neurovaskulärer Bündel, d. h. deren Nachverfolgung, Schutz und ständige Überwachung zu erlauben, während krankhaftes Gewebe komplett entfernt wurde. Im Falle einer schwerwiegenden Kontraktur des proximalen Interphalangeal (PIP)-Gelenks fanden im Anschluss an die Fasziektomie der Finger eine schonende, passive Manipulation der Gelenke und eine sequenzielle „Befreiung“ der kapsuloligamentären Strukturen statt, die auch die „Checkrein“ Bänder (Sperrzüge) einschloss.</p> <p>Der Nachbeobachtungszeitraum umfasste 1,5 bis 19 Jahre (im Mittel 2,5 Jahre).</p>
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	<p>Eingeschlossen wurden alle Krankenakten von Frauen mit Dupuytren'scher Kontraktur, die zwischen 1986 und 2005 im Institut behandelt und für mindestens 1,5 Jahre nachbeobachtet worden waren.</p> <p>Die Diagnose der Dupuytren'schen Krankheit erfolgte auf Grundlage der Krankengeschichte und physikalischer Examination. Ein chirurgischer Eingriff wurde bei Patienten mit einer Beugungskontraktur des Metacarpophalangeal (MCP)-Gelenks von mehr als 30°, mit einer Beugungskontraktur von weniger als 30° mit assoziierter Kontraktur des proximalen Interphalangeal (PIP)-Gelenks oder einer progedienten Kontraktur des PIP-Gelenks von weniger als 30° empfohlen.</p>
6b	<p><i>Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</i></p> <p><i>Fallkontrollstudie (Matching)</i></p>	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(Paarbildung) und <i>Matching</i> kriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	
7	Variablen	Medianes prä- und postoperatives Streckdefizit pro Gelenk und über alle Gelenke Mediane Verbesserung (in Grad) pro Gelenk und über alle Gelenke Mediane Verbesserung (in Prozent) pro Gelenk und über alle Gelenke Rezidive und Komplikationen
8	Datenquellen/Messmethoden	Streck- und Beugungsdefizite am MCP- und am proximalen Interphalangeal (PIP)-Gelenk wurden vor und nach der Operation mithilfe eines Goniometers gemessen. Eine Untersuchung der residualen Deformation des distalen Interphalangeal-Gelenks war nicht Bestandteil der Studie. Komplikationen und andere Faktoren, die Einfluss auf das Endergebnis im Hinblick auf Verbesserung oder Rezidiv hatten oder eine Ausbreitung der Krankheit bewirkten, wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Statur, Art der Arbeit und betroffenem Strahl untersucht. Zielkriterien wurden vor, unmittelbar im Anschluss an die Operation und während der Nachbeobachtung (im Mittel 6,6 Jahre) erhoben.
9	<i>Bias</i>	Nicht beschrieben
10	Studiengröße	75 Patienten, die zwischen 1984 und 1985 operiert worden waren, wurden zur Nachuntersuchung eingeladen. 3 Patienten waren mittlerweile verstorben und 13 wurden nur am Telefon befragt und wurden ausgeschlossen. 54 Patienten (67 Finger) wurden eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	S. Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Es fand keine weitere statistische Auswertung statt.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht beschrieben
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to follow-up“)) <i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Es lagen die Krankenkarten von 48 Frauen (56 Hände) vor.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 87
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

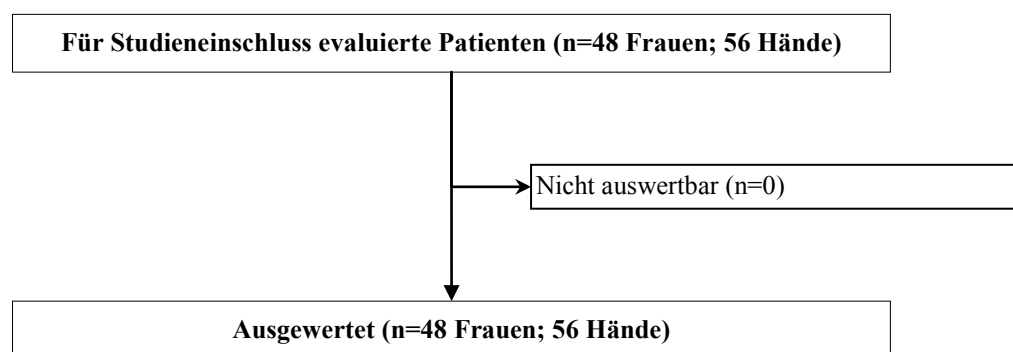


Abbildung 87 (Anhang): Flussdiagramm Stahl et al., 2008

Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Vigroux et al., 1992

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Untersuchung des Einflusses der Diathese auf das Behandlungsergebnis der Dupuytren'schen Kontraktur
-	Methoden	
4	Studiendesign	Retrospektive Studie
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p><i>Centre de chirurgie orthopédique et traumatologie, Clinique Saint-Amable, 88, avenue de Royat, 63400 Chamalières, Frankreich</i></p> <p>Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur, die zwischen 1967 und 1980 von einem der Autoren (P. Valentin) operiert worden waren und für den <i>Review</i> zur Verfügung standen. Regionale Fasziektomie wurde mittels palmo-digitaler Schnitte und unmittelbarer Schließung der Wunde gemäß Tubianas Technik durchgeführt. Eine Hautverpflanzung wurde in keinem Fall durchgeführt. Rehabilitation begann nicht eher als 15 Tage nach dem Eingriff.</p> <p>Der Nachbeobachtungszeitraum umfasste 1,5 bis 19 Jahre (im Mittel 2,5 Jahre).</p>
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur, die zwischen 1967 und 1980 von einem der Autoren (P. Valentin) operiert worden waren und für den <i>Review</i> zur Verfügung standen.
6b	<p><i>Kohortenstudie (Matching</i> (Paarbildung) und <i>Matching</i>kriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</p> <p><i>Fallkontrollstudie (Matching</i> (Paarbildung) und <i>Matching</i>kriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</p>	Nicht zutreffend
7	Variablen	<p>Veränderung der Kontraktur als volle Ausdehnung (<i>full extension</i>)</p> <p>Rezidivrate</p> <p>Komplikationen</p> <p>Klassifizierung und Patientenzufriedenheit</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	Bei maximaler <i>Follow-up</i> -Zeit wurden 3 Ratings angewendet:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tubianas Klassifizierung, Rating der Verbesserung und persönliche Erfahrung. Ergänzend wurden Rezidive und Ausdehnungen untersucht, inklusive Lokalisation, Schweregrad, Zeitpunkt des Auftretens, funktionelle Beeinträchtigung und Zahl der betroffenen Finger. Das Rating der Verbesserung unterteilte behandelte Hände in 4 Kategorien (exzellent, gut, gering, Fehler), kombiniert in 2 Gruppen (befriedigend, unbefriedigend), um eine weitere statistische Analyse zu erlauben. Gründe für diese Klassifikation waren: Die präoperativen Gegebenheiten waren zu divers, um die Ergebnisse nur auf Grundlage objektiver postoperativer Bewertungen zu untersuchen.
9	<i>Bias</i>	Nicht beschrieben
10	Studiengröße	54 Patienten (67 Finger) wurden eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	S. Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Es fand keine weitere statistische Auswertung statt.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht beschrieben
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to follow-up“)) <i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	75 Patienten, die zwischen 1967 und 1980 operiert worden waren, wurden zur Nachuntersuchung eingeladen. 3 Patienten waren mittlerweile verstorben und 13 wurden nur am Telefon befragt und wurden ausgeschlossen. Die Daten von 54 Patienten (67 Finger) wurden eingeschlossen und gingen in die Auswertung ein.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Studienphase	
13c	Flussdiagramm	Abbildung 88
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend

a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

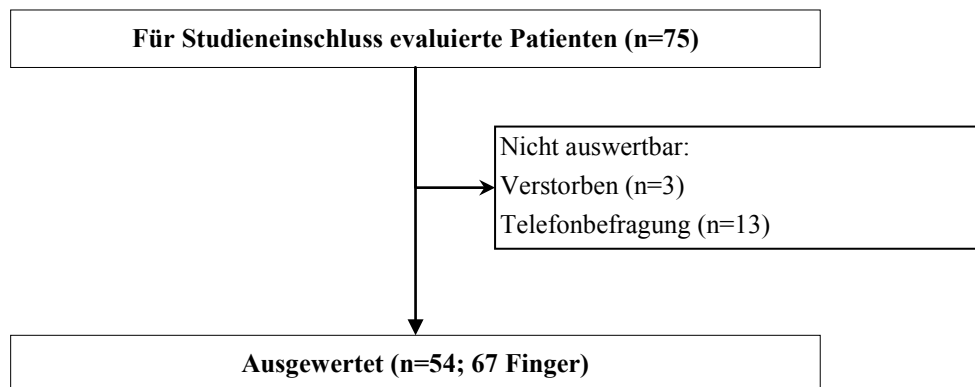


Abbildung 88 (Anhang): Flussdiagramm Vigroux et al., 1992

Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Weinzeig et al., 1996

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Vergleich der Fasziektomie in Kombination mit der „Befreiung“ kapsuloligamentärer Strukturen und der Fasziektomie allein
-	Methoden	
4	Studiendesign	Retrospektive Studie
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p><i>Divisions of Plastic Surgery and the Departments of Orthopedic Surgery at the University of Illinois at Chicago and Cook County Hospital, Chicago, IL, USA; Section of Hand Surgery, Departments of Orthopedic Surgery and Plastic Surgery at the Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA</i></p> <p>Ein präziser, systematischer Ansatz wurde zur „Befreiung“ und zur Entfernung der erkrankten Faszien bei allen betroffenen Fingern gewählt. Falls die Entfernung der erkrankten Faszien keine zufriedenstellende Gelenkstreckung erlaubt, ist die persistente Kontraktur meistens durch Verkürzung der Sehnenscheide des Flexors und/oder kapsuloligamentärer Strukturen bedingt. Einschneiden der Sehnenscheide des Flexors auf Höhe des PIP-Gelenks erlaubt unter Umständen eine Korrektur der Kontraktur. In der zweiten Gruppe, wenn die Prozedur nicht in einer vollständigen passiven Streckung resultiert, werden die „Check-rein“ Bänder (Sperrzügel) der palmaren Platte „befreit“. Bei Erfolglosigkeit findet im Anschluss an die „Befreiung“ der „Check-rein“ Bänder eine sequenzielle „Befreiung“ der akzessorischen Kollateralbänder und der Kollateralbänder statt, jeweils eine Seite nach der anderen, bis entweder das Gelenk in eine Neutralstellung gebracht werden kann oder alle Strukturen „befreit“ sind. Fasziektomie wurde durch den Chirurgen auf ähnliche Weise durchgeführt.</p>
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	Patienten mit schwerwiegender Kontraktur ($\geq 60^\circ$) des proximalen Interphalangeal (PIP)-Gelenks wurden in die Studie eingeschlossen.
6b	<i>Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht</i>	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	exponierten Teilnehmer) <i>Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</i>	
7	Variablen	Mittlere prä- und postoperative Kontraktur über alle Gelenke Mittlere Verbesserung (in Prozent) pro Gelenk und über alle Gelenke Rezidivrate Komplikationen
8	Datenquellen/Messmethoden	Nicht beschrieben
9	<i>Bias</i>	Nicht beschrieben
10	Studiengröße	28 Patienten (42 PIP-Gelenke) und wurden eingeschlossen. 10 Patienten (15 PIP-Gelenke) erhielten Fasziektomie in Verbindung mit Kapsulotomie und 18 Patienten (27 PIP-Gelenke) erhielten Fasziektomie allein.
11	Quantitative Variablen	S. Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Es fand keine weitere statistische Auswertung statt.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht beschrieben
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to follow-up“)) <i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	28 Patienten (42 PIP-Gelenke) und wurden eingeschlossen. 10 Patienten (15 PIP-Gelenke) erhielten Fasziektomie in Verbindung mit Kapsulotomie und 18 Patienten (27 PIP-Gelenke) erhielten Fasziektomie allein. Die Daten aller eingeschlossener Patienten und der verschiedenen Gelenktypen wurden berücksichtigt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 89
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend

a: nach STROBE 2007 (von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Notfall Rettungsmed 2008; 11: 260–265)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

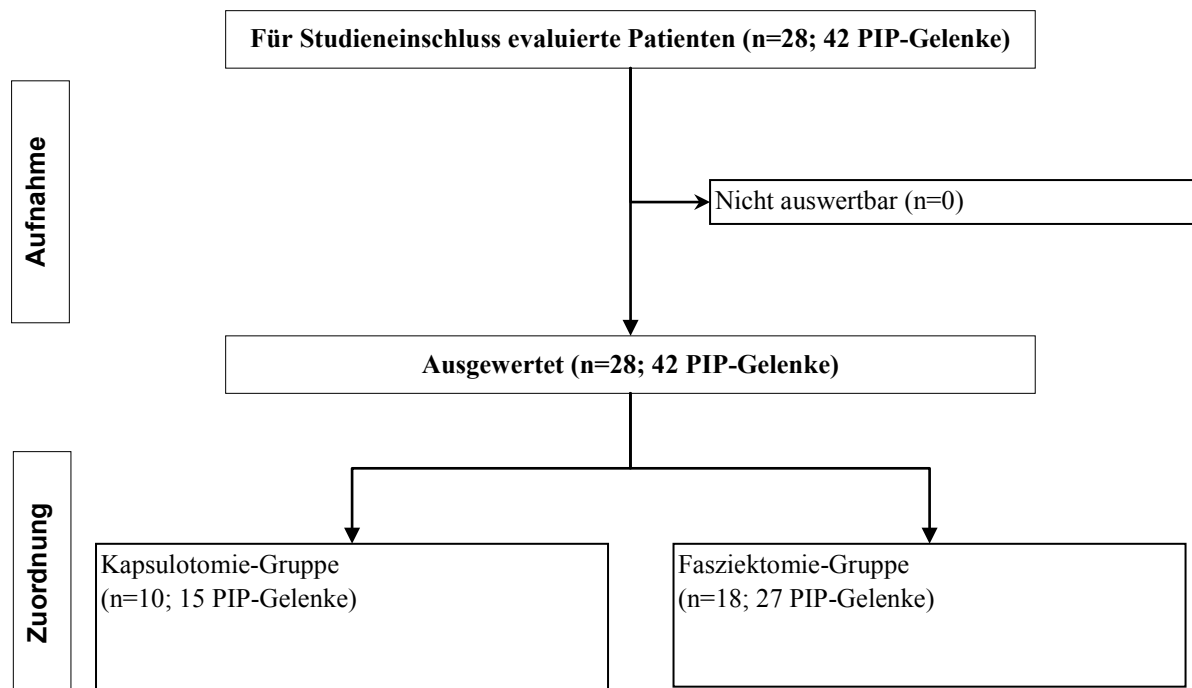


Abbildung 89 (Anhang): Flussdiagramm Weinzweig et al., 1996

Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Aufgrund der inhärent mit einer nicht randomisierten Studie verbundenen hohen Verzerrung wird auf eine Bewertung dieser Studien gemäß der folgenden Bewertungsbögen abgesehen. Eine Bewertung erfolgt ausschließlich für RCT.

Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AUX-CC-857

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: AUX-CC-857

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008d)	CSR
Publikationen zu Studie (Hurst et al., 2009) (Bayat, 2010)	Pub1 Pub2
Studienregistereinträge (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008d)	REG

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR, Pub1, Pub2, Reg)

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren verblindet (identisch aussehende Intervention) (CSR)

Behandler bzw. Weiterbehandler

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren verblindet, da durch die identisch aussehende Intervention der Behandlungsarm nicht zu identifizieren war (CSR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
 - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Klinischer Erfolg**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten

sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es gibt nur eine modifizierte ITT-Auswertung, jeweils ein Patient der Xiapex- und der Placebogruppe wurde ausgeschlossen (aus nachvollziehbaren Gründen)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des Bewegungsradius

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es gibt nur eine modifizierten ITT-Auswertung

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der Kontraktur**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es gibt nur eine modifizierte ITT-Auswertung, jeweils ein Patient der Xiapex- und der Placebogruppe wurde ausgeschlossen (aus nachvollziehbaren Gründen)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zufriedenheit der Patienten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht

protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es gibt nur eine modifizierte ITT-Auswertung, jeweils ein Patient der Xiapex- und der Placebogruppe wurde ausgeschlossen (aus nachvollziehbaren Gründen)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis

dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AUX-CC-859

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: AUX-CC-859

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2009)	CSR
Publikationen zu Studie (Gilpin et al., 2010)	Pub1
Studienregistereinträge	REG

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende

Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR, Pub1,REG)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren durch die identisch aussehende Intervention verblindet. (CSR)

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren verblindet, da durch die identisch aussehende Intervention der Behandlungsarm nicht zu identifizieren war (CSR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnissteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
 - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*

- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Klinischer Erfolg

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des Bewegungsradius**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“-) Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der Kontraktur**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und

Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zufriedenheit der Patienten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis

dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrucher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche

Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DUPY-101

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: DUPY-101

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2000)	CSR
Publikationen zu Studie (Badalamente et al., 2002)	Pub 1
Studienregistereinträge	REG

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen

werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR, Publ,REG)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)

- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren verblindet durch die identisch aussehende Intervention (CSR)

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren verblindet, da durch die identisch aussehende Intervention der Behandlungsarm nicht zu identifizieren war (CSR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
 - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*

- *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Klinischer Erfolg nach 1 Injektion

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Enspunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des Bewegungsradius

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der Kontraktur**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und

Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DUPY-202

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: DUPY-202

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008d)	CSR
Publikationen zu Studie (Badalamente und Hurst, 2000)	Pub1
Studienregistereinträge	REG

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem

widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine kontrollierte randomisierte Studie (CSR, Pub1, REG)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und Behandlern****Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren durch die identisch aussehende Intervention verblindet (CSR)

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren verblindet, da durch die identisch aussehende Intervention der Behandlungsarm nicht zu identifizieren war (CSR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnissteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
 - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*

- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Klinischer Erfolg

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des Bewegungsradius**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten

sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der Kontraktur**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DUPY-303

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: DUPY-303

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Auxilium Pharmaceuticals Inc, 2008a)	CSR
Publikationen zu Studie (Badalamente und Hurst, 2007)	Pub 1
Studienregistereinträge	REG

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (CSR, Pub 1, REG)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und Behandlern****Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren verblindet (identisch aussehende Intervention) (CSR)

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren verblindet, da durch die identisch aussehende Intervention der Behandlungsarm nicht zu identifizieren war (CSR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*

- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
 - Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
 - Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss

- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Klinischer Erfolg

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische

Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine

relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des Bewegungsradius

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es

werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der Kontraktur

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“

erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-197 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Citron 2005

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Citron 2005

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikationen (Citron und Nunez, 2005)	Pub1
Studienregistereintrag	REG

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende

Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (Pub 1, REG)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Verdeckung der Zuteilung, da es sich um verschiedene Operationsmethoden ging (Pub 1)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht möglich aufgrund der Operation (Pub1)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
 - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*

- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

es kann aufgrund fehlender Verblindung und fehlender Verdeckung der

Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub1)

Endpunkt: Klinischer Erfolg

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Aufgrund der Operation war eine Verblindung des Endpunkts nicht möglich (Pub1)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden keine genauen Angaben zur Umsetzung des ITT-Prinzip gemacht (Pub1)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
aufgrund des generellen Verzerrungspotentials auf Studienebene und fehlender Verblindung
kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub1)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Komplikationen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Aufgrund von der Operation ist eine Verblindung nicht möglich (Pub1)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden keine genauen Angaben zur Umsetzung des ITT-Prinzip gemacht (Pub1)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

aufgrund des generellen Verzerrungspotentials auf Studienebene und fehlender Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub1)

Endpunkt: Rezidivrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Aufgrund der Operation war eine Verblindung des Endpunkts nicht möglich (Pub1)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend, da retropektives Studiendesign (Pub1)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
aufgrund des generellen Verzerrungspotentials auf Studienebene und fehlender Verblindung
kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub1)

Tabelle 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie van Rijssen 2006

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: van Rijssen 2006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikationen zu Studie (van Rijssen et al., 2006)	Pub1
Studienregistereintrag	REG

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen

werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine kontrollierte randomisierte Studie (Pub 1, REG)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)

- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Verdeckung der Zuteilung, da es sich um verschiedene Operationsmethoden ging (Publ)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Nicht möglich aufgrund der Operation (Pub1)

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Nicht möglich aufgrund der Operation (Pub1)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
 - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*

- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

es kann aufgrund fehlender Verblindung und fehlender Verdeckung der

Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub1)

Endpunkt: Veränderung der Kontraktur

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Aufgrund der Operation war eine Verblindung des Endpunkts nicht möglich (Pub1)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden keine genauen Angaben zur Umsetzung des ITT-Prinzip gemacht (Pub1)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

aufgrund des generellen Verzerrungspotentials auf Studienebene und fehlender Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub1)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Komplikationen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
aufgrund der Operation wurde keine Verblindung vorgenommen (Pub1)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrucher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden keine genauen Angaben zur Umsetzung des ITT-Prinzip gemacht (Publ)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

aufgrund des generellen Verzerrungspotentials auf Studienebene und fehlender Verblindung
kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub1)

Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ullah 2009

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Ullah et al., 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (Ullah et al., 2009)	Pub 1
Studienregistereintrag	REG

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte klinische Studie (REG; Pub 1)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)

- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Verdeckung der Zuteilung, da es sich um verschiedene Operationsmethoden ging (Publ)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Operation kann keine Verblindung stattfinden (Pub 1)

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht möglich aufgrund der Operation (Pub 1)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
 - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*

- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

es kann aufgrund fehlender Verblindung und fehlender Verdeckung der

Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub1)

Endpunkt: Veränderung der Kontraktur

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Aufgrund der Operation war eine Verblindung des Endpunkts nicht möglich (Pub1)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden keine genauen Angaben zur Umsetzung des ITT-Prinzip gemacht (Pub1)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

aufgrund des generellen Verzerrungspotentials auf Studienebene und fehlender Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Publ)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Komplikationen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
nicht möglich (Pub1)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden keine genauen Angaben zur Umsetzung des ITT-Prinzip gemacht (Pub1)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“

erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

aufgrund des generellen Verzerrungspotentials auf Studienebene und fehlender Verblindung

kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub1)

Endpunkt: Rezidivrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Aufgrund der Operation war eine Verblindung des Endpunkts nicht möglich (Pub1)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-Follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-Follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-Follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es

werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Keine näheren Angaben zum ITT-Prinzip werden gemacht (Pub1)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

aufgrund des generellen Verzerrungspotentials auf Studienebene und kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub1)

Bei denen als weitere Unterlagen eingeschlossenen Studien (Tabelle 4-137) handelt es sich um nicht-kontrollierte bzw. retrospektive Studien ohne zeitliche Parallelität der Kontrollgruppe. Da es für diese Studien keine Vergleichsgruppen, und somit auch keine randomisierte Zuteilung bzw. Verblindung, gibt, wird das Verzerrungspotential für diese Studien generell als „hoch“ eingestuft. Aus diesem Grund wird auf die Bewertung gemäß Anhang 4-G verzichtet.