

# COLAGENASA DE *CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM* (XIAPEX®)

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica

HRU Carlos Haya

26 Octubre 2011

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Colagenasa de *Clostridium Histolyticum*

**Indicación clínica solicitada:** Contractura de Dupuytren.

**Autores/Revisores:** Dra. Rocío Asensi Diez. FEA Farmacia Hospitalaria. HRU Carlos Haya. Málaga.

**Solicitado por:** Dr. Leopoldo Cagigal. FEA Cirugía Plástica. Servicio de Cirugía Plástica. HRU Carlos Haya. Málaga.

Cuenta con el visto bueno del jefe de servicio de la unidad.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** ninguno

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

**Nombre genérico:** Colagenasa de *Clostridium Histolyticum*

**Nombre comercial:** Xiapex® en Europa y Xiaflex en EEUU.

**Laboratorio:** Pfizer

**Vía de administración:** intralesional.

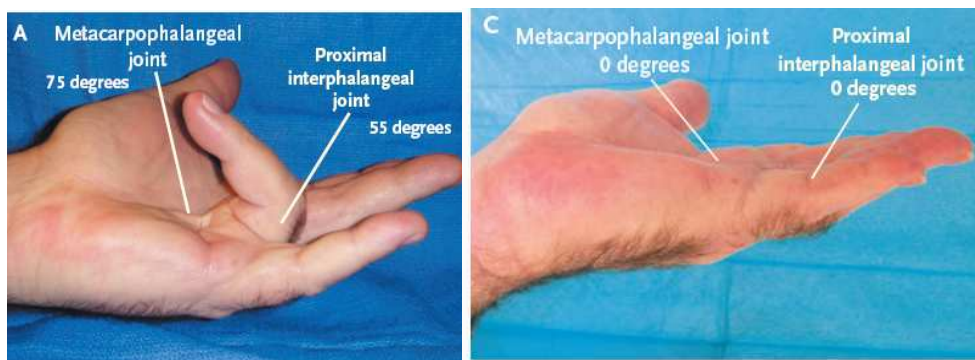
**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario

**Vía de registro:** centralizado

**Coste unitario:**

## 4.- BREVE DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD.

La contractura palmar de Dupuytren es una fibromatosis caracterizada por el engrosamiento y acortamiento de la aponeurosis palmar y sus prolongaciones digitales. Inicialmente se manifiesta por un nódulo o engrosamiento de la piel que se fija a la fascia en la región palmar. Es de causa desconocida y de naturaleza progresiva (rapidez variable) e irreversible. Raramente dolorosa.



## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Las colagenasas son proteinasas que hidrolizan colágeno en condiciones fisiológicas. La inyección de **Xiapex®** en una cuerda de Dupuytren, que se compone principalmente de colágeno intersticial de tipos I y III, conduce a una rotura enzimática de la cuerda.

**Xiapex®** se compone de una mezcla de colagenasas de clase I (AUX-I) y de clase II (AUX-II) en un conciente de masa concreto. Las dos clases de colagenasas presentan una especificidad similar y a la vez complementaria por el sustrato. Ambas colagenasas escinden eficazmente el colágeno intersticial, pero en diferentes lugares de la molécula; además, muestran preferencia por diferentes conformaciones (triple hélice frente a desnaturalizada o escindida). Estas diferencias explican la capacidad de las dos clases de enzimas para digerir el colágeno de forma complementaria. Las colagenasas de clase I ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\eta$ ) son productos del gen *colG*, inician la hidrólisis del colágeno cerca de los extremos amino y carboxilo de los dominios de la triple hélice, y generan fragmentos proteolíticos grandes. En cambio, las colagenasas de clase II ( $\delta$ ,  $\epsilon$  y  $\zeta$ ,) son productos del gen *colH*, sus lugares de escisión iniciales se sitúan en el interior de la molécula de colágeno y generan fragmentos de colágeno más pequeños. Ambas clases de colagenasas hidrolizan fácilmente la gelatina (colágeno desnaturalizado) y pequeños péptidos de colágeno, mientras que las de clase II presentan una mayor afinidad por fragmentos de colágeno pequeños. Las colagenasas de clase I escinden colágeno de triple hélice insoluble con una mayor afinidad que las de clase II. Juntas, estas colagenasas actúan para lograr una amplia actividad hidrolítica sobre el colágeno.

### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

**AEMyPS y EMA. (28/02/2011).**

**Xiapex®** (marca comercial en **España**) está indicado para el tratamiento de la contractura de Dupuytren en pacientes adultos que presenten cuerda palpable.

**FDA (02/02/2010).**

**Xiaflex®** (marca comercial en **EEUU**) está indicado para el tratamiento de la contractura de Dupuytren en pacientes adultos que presenten cuerda palpable.

### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de **Xiapex®** es de **0,58 mg** por inyección en **una cuerda palpable** de Dupuytren.

El volumen de solución de **Xiapex®** reconstituido que debe administrarse en la cuerda de Dupuytren es diferente en **función del tipo de articulación que se va a tratar.**

Aproximadamente 24 horas después de la inyección, se efectuará si fuese necesario, el procedimiento de extensión del dedo para facilitar la rotura de la cuerda. Si no se logra una respuesta satisfactoria, puede repetirse la inyección y el procedimiento de extensión del dedo al cabo de aproximadamente 4 semanas. La inyección y el procedimiento de extensión del dedo se pueden realizar hasta un máximo de 3 veces por cuerda en intervalos de aproximadamente 4 semanas. Solamente se debe tratar una cuerda cada vez. Si la enfermedad ha dado lugar a varias contracturas, el tratamiento de cada cuerda debe hacerse en un orden secuencial que determinará el médico. La experiencia actual con **Xiapex®** en ensayos clínicos se limita a un máximo de 3 inyecciones por cuerda y a un máximo de 8 inyecciones

## **Forma de administración**

Uso intralesional.

Únicamente, para un solo uso.

### **Volumen para la reconstitución**

Antes de su uso, Xiapex® debe ser reconstituido utilizando únicamente el disolvente que se proporciona y empleando el volumen adecuado:

- Para las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) se utilizan 0,39 ml de disolvente.
- Para las articulaciones interfalángicas proximales (IFP) se utilizan 0,31 ml de disolvente (ver Tabla 1).

### **Volumen de inyección**

- Para las cuerdas que afectan a las articulaciones MCF cada dosis se administra en un volumen de inyección de 0,25 ml.
- Para las cuerdas que afectan a las articulaciones IFP cada dosis se administra en un volumen de inyección de 0,20 ml.

Tabla tomada de la ficha técnica de Xiapex®.

**Tabla 1. Volúmenes necesarios para la reconstitución y administración**

<b>Articulación que se va a tratar</b>	<b>Disolvente requerido para la reconstitución</b>	<b>Volumen de inyección para aplicar una dosis de 0,58 mg de Xiapex†</b>
Articulaciones MF	0,39 ml	0,25 ml
Articulaciones IFP	0,31 ml	0,20 ml

† Observe que el volumen de inyección para aplicar una dosis de 0,58 mg es inferior al volumen total de disolvente utilizado para la reconstitución.

Se darán las siguientes instrucciones a los pacientes:

- No flexionar ni extender los dedos de la mano tratada hasta que se haya completado el procedimiento de extensión del dedo, de forma que se reduzca la extravasación de Xiapex® fuera de la cuerda.
- No intentar en ningún momento romper la cuerda inyectada por sí mismo.
- Elevar la mano tratada todo lo posible hasta el día siguiente al procedimiento de extensión del dedo.

## **4.4 Farmacocinética.**

### **Absorción.**

Tras la administración de una dosis única de 0,58 mg de Xiapex® a 16 pacientes con contractura de Dupuytren, no se detectaron niveles cuantificables de Xiapex® en plasma entre los 5 minutos y los 30 días después de la inyección. Hasta la fecha, no ha habido indicios de toxicidad sistémica en los ensayos clínicos realizados con Xiapex®, administrado mediante una inyección localizada en la cuerda de Dupuytren.

## **Biotransformación y eliminación**

Puesto que Xiapex® no es un sustrato del citocromo P450 u otras vías enzimáticas metabolizadoras de medicamentos, y puesto no se prevén metabolitos activos, no se han realizado estudios de metabolismo. Dado que no existe una exposición sistémica cuantificable tras una inyección única de Xiapex®, no se han realizado estudios formales de eliminación.

### **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

Búsqueda bibliográfica en Pubmed & Medline con fecha Octubre 2011 y con los términos de búsqueda: colagenasa de *clostridium histolyticum*, contractura/enfermedad de Dupuytren, opciones de tratamiento, *clostridium histolyticum* collagenase, Dupuytren disease, treatments options.

#### **5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.**

1. Badalamente MA et al. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. J Hand Surg Am. 2007; 32(6): 767-74.
2. Hurst et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren Contracture. N J Eng Med 2009; 361; 10: 968.79.
3. Gilpin D et al. Colagenasa de Clostridium Histolyticum inyectable: un nuevo tratamiento no quirúrgico para la enfermedad de Dupuytren 2010. JHS (35): 1-13.

## 5.1. a Resultados de los ensayos clínicos.

**Tabla 1. Badalamente MA et al. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. J hand surg am. 2007; 32(6): 767-74.**

-Nº de pacientes: 35

-**Diseño:** Ensayo clínico fase 3, doble ciego controlado con placebo, randomizado (2:1). Los pacientes que completaban esta fase entraban en una fase de extensión del ensayo abierta.  
Los pacientes fueron randomizados por la articulación que se les iba a tratar. Para la articulación primaria los pacientes recibieron 3 inyecciones o bien de placebo o bien de CCH. Los pacientes fueron re-randomizados a recibir tratamiento para las segundas y terceras articulaciones.

- **Grupos de Tratamiento:** Colagenasa de *clostridium histolyticum* (CCH)  
- **Grupo control:** Placebo.

- **Criterios de inclusión principales:** Pacientes  $\geq 18$  años con contractura de Dupuytren por cuerda palpable MCF o IFP en al menos un dedo distinto del pulgar con un grado de contractura  $\geq 20^\circ$ .

- **Objetivo primario:** Éxito clínico global definido como reducción de la contractura primaria de  $0^\circ$  a  $5^\circ$  ó  $0^a$  (normal) 30 días después de la última inyección en la articulación primaria.

- **Objetivos secundarios:** Tiempo y número de inyecciones requeridas para alcanzar el objetivo primario.

**Recurrencia:** se define como un retroceso a la contractura ( $\geq 20^\circ$ ) en las contracturas que habían alcanzado el objetivo primario.

-**Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar

- **Características basales de los pacientes**

### Fase de doble ciego

	CCH	Placebo	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
<b>Todos los pacientes</b>	<b>N=23</b>	<b>N=12</b>			
<b>Variable principal</b>					
Éxito clínico global definido como reducción de la contractura de $0-5^\circ$ o normal ( $0^\circ$ ) 30 días después de la inyección en la contractura primaria MCF o IFP	<b>91%</b> <b>(21/23)</b>	<b>0%</b> <b>(0/12)</b>	<b>91%</b> <b>(79,9-102,8%)</b>	<b>1</b> <b>(1 a 1)</b>	<0.001
Éxito clínico con: 1 inyección 2 inyecciones 3 inyecciones <b>Num medio de inyecciones:</b> <b>1,4</b>	70%(16/23) 9%(2/6) 13%(3/4)	0% 0% 0%	<b>70%</b> <b>9%</b> <b>13%</b>	1 (1 a 2)	<0.001 0.047 0.02
Éxito clínico para las articulaciones primarias MCP con > 3 inyecciones	86% (12/14)	0% (0/7)	<b>86%</b>		0.222
Éxito clínico para las articulaciones primarias PIP con > 3 inyecciones	100% (9/9)	0% (0/5)	<b>100%</b>		<0.001

En la fase de doble ciego un total de 30 articulaciones (16 MCP y 14 IFP) se incluyeron entre primarias, secundarias y terciarias y fueron tratadas con CCH.

22/30 articulaciones MCP e IFP  $\rightarrow$  73%  
12/16 de las MCP  $\rightarrow$  75%  
10/14 de las IFP  $\rightarrow$  71%

Estas alcanzaron el objetivo primario después de la primera inyección. El tiempo medio para alcanzar el éxito clínico para MCP e IFP fue de **8 días**.

19/33 pacientes iniciales que completaron la fase de doble ciego entraron en la fase abierta del estudio: 15 pacientes que en la fase doble ciego habían recibido placebo en la primera o segunda articulación y 4 que habían recibido tratamiento activo.

Un 89.5% (17/19 pacientes) que entraron en esta fase abierta en al menos una articulación tratada. Las tasas de respuesta fueron similares entre pacientes con MCP y PIP.

Para **contracturas MCP e IFP una única inyección resultó en un 66% de tasa eficaz de respuesta**. Un total de 48 inyecciones fueron necesarias para conseguir el éxito en 35 articulaciones, con una media de **1,4 inyecciones por articulación**. El número medio de inyecciones fue de 1,5 para MCP y de 1,3 para IFP. El tiempo para conseguir el éxito clínico según un modelo de Kaplan-Meier fue de 1-29 días.

**Globalmente (entre la fase doble ciego y la abierta) se trataron 62 articulaciones (31 MCP y 31 IFP) en un total de 35 pacientes de las cuales 54/62 (87%) obtuvieron éxito clínico.**

**Tabla 2. Hurst et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren Contracture. N J Eng Med 2009; 361; 10: 968.79.**

**-Nº de pacientes:** 308  
**-Diseño:** prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, con una fase de doble ciego (2:1) de la contractura primaria y en función de la gravedad de 90 días y una fase abierta de 9 meses.  
**- Grupos de Tratamiento:**  
 - Grupo activo: CCH:  
 - Grupo placebo: Placebo

**Criterios de inclusión principales:** Pacientes de edad  $\geq 18$  años con buen estado de salud con contractura de Dupuytren de la articulación metacarpofalangica (MCF) de  $20^\circ$  a  $100^\circ$  o interfalangica proximal (IFP) entre  $20-80^\circ$  en al menos un dedo (excepto el pulgar) e incapaces de extender el dedo índice y la palma de la mano planos en una mesa a la vez. Las mujeres debían ser post menopáusica o tomaban anticonceptivos.

**Criterios de exclusión principales:** Lactancia, embarazo, desordenes de la coagulación, infarto reciente, tratamiento previo de la articulación 90 días antes de comenzar el estudio, tratamiento con colagenasa previo o cualquier agente de investigación 30 días antes de comenzar el estudio, uso de derivados de tetraciclinas 14 días antes de comenzar el estudio, uso de anticoagulantes 7 días antes de empezar el estudio, alergia a la colagenasa, dolor crónico muscular, alteración neurológica o neuromuscular que afecte las manos.  
 Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

**Objetivo primario:** Reducción en la contractura primaria de la articulación de 0 a  $5^\circ$  respecto a la normalidad a los 30 días después de la última inyección.

**Objetivos secundarios:** 26 objetivos secundarios fueron evaluados.  
 -Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar

- Características basales de los pacientes:

**VARIABLE PRINCIPAL**

	CCH	Placebo	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
<b>Objetivo primario</b>	<b>N=203</b>	<b>N=103</b>			
Variable principal: reducción de la contractura hasta 0-5 <sup>º</sup> respecto a la normalidad a los 30 días después de la última inyección.	<b>64%</b> 130/203	<b>6,8%</b> 7/103	<b>57,2%</b> (IC95% 50,1-64,6)	<b>2</b>	<0,001
<b>Variables secundarias</b>					
Media de cambio de la contractura	50,2 <sup>º</sup> a 12,2 <sup>º</sup> (-38 <sup>º</sup> )	49,1 a 45,7 (-3,4 <sup>º</sup> )			
Reducción de la contractura hasta 0-5 <sup>º</sup> respecto a la normalidad a los 30 días después de la última inyección. Metacarpofalangica	76,7%	7,2%	69,5%		<0,001
Reducción de la contractura hasta 0-5 <sup>º</sup> respecto a la normalidad a los 30 días después de la última inyección. Interfalangica	40,9%	5,9%	35%		<0,001

Las contracturas se redujeron de 0 a 5° o alcanzaron extensión total 30 días después de la última inyección en **64% de los pacientes de CCH y 6,8% de los pacientes con placebo**.

Más de la mitad de los pacientes de CCH que no alcanzaron el objetivo primario NO recibieron el número máximo de inyecciones permitidas en el ensayo (3 por cuerda) a causa de que los investigadores no palparon la cuerda o que los pacientes se quedaron satisfechos con el resultado.

El tiempo medio para alcanzar el objetivo primario fue de **56 días para los pacientes de CCH**.

El día 90 (**3 meses**) de la visita **NO hubo recurrencia** (definiéndose ésta como un aumento de la contractura articular de 20° o más en presencia de una cuerda palpable en cualquier momento del estudio en aquellas articulaciones primarias que habían alcanzado una recurrencia de la contractura de 0-5° respecto a la normalidad) de la contractura en ninguno de los pacientes tratados con CCH que habían alcanzado el objetivo primario.

La media de cambio en la contractura desde el comienzo 30 días después de la primera inyección fue de **50,2° a 12,2° (-38°)** en los pacientes CCH y de **49,1 a 45,7 (-3,4°)** en los pacientes del grupo placebo.

Más pacientes de CCH vs. placebo alcanzaron el objetivo de reducir la contractura a 0-5° 30 días después de la última inyección (38,9% vs. 1%).

Cuando se analizaron los resultados de acuerdo al tipo de articulación más pacientes del grupo CCH vs. placebo alcanzaron el objetivo primario.

**Metacarpofalángica 76,7% vs. 7,2%**  
**Interfalángica 40,9% vs. 5,9%**

El **tiempo medio para alcanzar el objetivo primario fue de 36 días en los MCF**. El cambio medio desde el ppio hasta 30 días después fue de la última inyección fue de 48° a 7,2° en los pacientes de CCH MCF y de 45,4 a 43,1 en los de placebo MCF.

Cuando se analizaron los resultados en base a la severidad de base y tipo de articulación se obtuvieron los siguientes resultados:

88,9% de los pacientes de CCH MCF con una contractura de 50° o menor alcanzaron el objetivo primario vs. 57,7% de los que tenían una contractura de 50° o más. Es decir los que estaban menos "graves" respecto a la contractura obtuvieron mejores resultados. Ídem pasó con los de contractura interfalángica.

Entre todas las contracturas a las que se les inyectó CCH 84,7% mostraron mejoría (94% de las MCF y 67,1% de las IFP). Las contracturas a las que se les inyectó CCH mostraron una reducción significativa de contractura desde la base 30 días después de la última inyección: 79,3% vs. 8,6%

Los pacientes de CCH mostraron un gran progreso en el rango de movilidad que los de placebo. El rango medio de movilidad 30 días después de la última inyección se aumentó de 43,9° a 80,7° (media de 36,7°) en pacientes CCH vs. 45,3° a 49,5° (media de 4°) en los pacientes de placebo. Similares resultados se obtuvieron cuando estos datos se analizaron por el tipo de contractura.

**Gilpin D et al. Colagenasa de Clostridium Histolyticum inyectable: un nuevo tratamiento no quirúrgico para la enfermedad de Dupuytren. 2010. JHS (35): 1-13.**

**Tabla 3. Gilpin D et al. Colagenasa de Clostridium Histolyticum inyectable: un nuevo tratamiento no quirúrgico para la enfermedad de Dupuytren. 2010. JHS (35): 1-13.**

-Nº de pacientes: 66  
**-Diseño:** prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, con una fase de doble ciego (2:1) de 90 días y una fase abierta de 9 meses.  
 - Grupos de Tratamiento: CCH vs. placebo

**Criterios de inclusión principales:** Pacientes de edad  $\geq 18$  años con buen estado de salud con contractura de Dupuytren de la articulación metacarpofalangica de  $20^\circ$  a  $100^\circ$  o interfalangica proximal entre  $20-80^\circ$  en al menos un dedo (excepto el pulgar) e incapaces de extender el dedo índice y la palma de la mano planos en una mesa a la vez. Las mujeres debían ser post menopáusica o tomaban anticonceptivos.

**Criterios de exclusión principales:** Lactancia, embarazo, desordenes de la coagulación, infarto reciente, tratamiento previo de la articulación 90 días antes de comenzar el estudio, tratamiento con colagenasa previo o cualquier agente de investigación 30 días antes de comenzar el estudio, uso de derivados de tetraciclinas 14 días antes de comenzar el estudio, uso de anticoagulantes 7 días antes de empezar el estudio, alergia a la colagenasa, dolor crónico muscular, alteración neurológica o neuromuscular que afecte las manos.  
 Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

**Objetivo primario:** Reducción en la contractura primaria de la articulación de 0 a  $5^\circ$  respecto a la normalidad a los 30 días después de la última inyección.  
**Objetivos secundarios:**  
 -Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar

**VARIABLE PRINCIPAL Y SUS COMPONENTES AL FINAL DEL ESTUDIO**

**Eventos tras 15 meses de seguimiento en todos los pacientes (mediana de seguimiento 14.5 meses)**

	CCH	Placebo	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
<b>Variable primaria</b>	<b>N=45</b>	<b>N=21</b>			
Variable principal: reducción de la contractura hasta 0-5º de la normalidad a los 30 días después de la última inyección.	44,4%	4,8%	39,6% (22,5-56,8%)	3 (2 a 4)	<0,001
<b>Variables secundarias</b>					
Articulaciones MF que alcanzaron el objetivo primario	13/20	1/11	---	---	0,003
Articulaciones IFP que alcanzaron el objetivo primario	7/25	0/10	---	---	0,069
Reducción de la contractura media en las articulaciones MF	49,5º a 7,5º	46,8º a 41,4º	---	---	
Reducción de la contractura media en las articulaciones IFP	56,2º a 24º	53,5º a 47,5º	---	---	
<b>Fase abierta del estudio (12 meses)</b>	<b>N=134</b>				
Variable principal: reducción de la contractura hasta 0-5º de la normalidad a los 30 días después de la última inyección.	68/134 (50,7%)				
MCF	42/62				
IFP	26/72				

Antes de iniciar el tratamiento los investigadores establecieron un orden de prioridad de las articulaciones afectadas por cuerdas de Dupuytren, seleccionando la articulación que sería tratada primero, segundo y tercer lugar. Las articulaciones afectadas por cuerdas de Dupuytren se consideraron articulaciones primarias, las tratadas en segundo y tercer lugar fueron consideradas no primarias. Se indicó a los médicos que trataran una cuerda de Dupuytren que afectara a una articulación MCF cuando en el mismo dedo había una combinación de articulaciones MCF e IFP contracturadas. Las articulaciones primarias se estratificaron según el tipo (MCF e IFP en una relación 1:1) y según la gravedad de la contractura articular y luego se les asignó aleatoriamente en proporción 2:1 para el tratamiento con CCH o placebo.



La CCH o placebo se inyectó diariamente y en caso necesario se aplicó un procedimiento estandarizado de extensión del dedo hasta tres veces el día siguiente a la inyección para facilitar la rotura de la cuerda. Tras el procedimiento se les indicaba a los pacientes que llevaran una férula nocturna durante un periodo de hasta 4 meses, que realizaran ejercicios de flexión y extensión del dedo en su domicilio y que reanudaran sus actividades diarias normales. Se realizaron visitas de seguimiento a los 1, 7 y 30 días después de la inyección.

Ciclo de tratamiento: Inyección+extensión del dedo+visita a los 1, 7 y 3 días.

Cada cuerda podía someterse a un máximo de 3 ciclos de tratamiento en intervalos de 30 días y cada paciente podía recibir un máximo de 8 ciclos de tratamiento durante los 12 meses de estudio.

Si durante las fase de 90 días la articulación primaria alcanzaba el criterio de valoración en menos de tres ciclos (3 inyecciones) podía tratarse una segunda articulación, si la primera y segunda articulación alcanzaban el criterio de valoración ppal con un ciclo cada una (3 inyecciones por articulación) podía tratarse una tercera.

En la fase abierta del estudio se trataron:

Los pacientes que necesitaban un tto con colagenasa y podían recibir hasta 5 inyecciones. Esto incluía a los pacientes que:

- 1-. Habían recibido placebo
- 2-. A los que no habían obtenido éxito clínico con 3 inyecciones
- 3-. Los pacientes con cuerdas de Dupuytren que no habían recibido tratamiento.

Cabe destacar que los pacientes con una gravedad baja de la contractura basal respondieron mejor a la inyección de CCH que las articulaciones con una gravedad elevada de la contractura basal. Lo cual nos indica que el tiempo de evolución de la enfermedad es importante en esta patología.

Se define la **Recurrencia** como un aumento de la contractura articular de 20° o más en presencia de una cuerda palpable en cualquier momento del estudio en aquellas articulaciones que habían alcanzado una recurrencia de la contractura de 0-5° respecto a la normalidad. No hubo recurrencia.

Se necesitó una mediana de **57 días** para alcanzar el objetivo primario en el grupo de colagenasa. En las 20 articulaciones primarias en las que se alcanzó el criterio de valoración primario en el grupo de colagenasa fue necesaria una media de **1,5 inyecciones**. La cirugía previa no afectó a la consecución del criterio de valoración primario.

#### **Validez interna.**

En los ensayos se compara la colagenasa con placebo. Si bien es cierto que hasta ahora no existía fármaco alguno para tratar la contractura de Dupuytren, si existen procedimientos quirúrgicos como la fasciectomía con la que se podía haber comparado.

#### **Validez externa.**

### **5.2. Revisiones sistemáticas publicadas**

No procede.

### **5.3. Evaluación de fuentes secundarias.**

#### **Guías de práctica clínica.**

No procede.

### **Evaluaciones de organismos independientes.**

No procede.

### **Opiniones de expertos.**

#### **Thomas A, Bayat A. The emerging role of clostridium histolyticum collagenase in the treatment of dupuytren disease.**

La enfermedad de Dupuytren es una patología que causa una considerable invalidez a los pacientes que la sufren en las funciones cotidianas de sus manos. Es de etiología compleja y multifactorial, un verdadero misterio aun por descubrir. La cirugía es una de las opciones válidas actualmente en el tratamiento de esta patología, especialmente para casos recurrentes y agresivos de la enfermedad.

Los estudios llevados a cabo hasta el día de hoy han demostrado que la inyección de CCH es una alternativa válida a la operación de cirugía tradicional (fasciectomía), a pesar de que ninguno de ellas proporciona una curación definitiva. La inyección de CCH ha demostrado un elevado grado de reducción de la contractura con bajas tasas de recurrencia, además de ofrecer otra serie de ventajas como: no es un procedimiento invasivo, el menor tiempo empleado, rapidez en la recuperación, es decir, baja morbilidad, y reducciones en los costes.

Comparar exactamente el beneficio/riesgo de ambos procesos (fasciectomía vs. inyección de colagenasa) es difícil. Las operaciones quirúrgicas comportan una tasa de complicaciones del 17 al 50%. Algunas de las complicaciones también aparecen con la inyección de CCH (dolor local, hormigueo, equimosis, edema, riesgo de infección y hematomas), sin embargo las operaciones están más asociadas con flexión/rotura del tendón, daño al nervio digital, y distrofia simpática refleja.

Estas complicaciones también se pueden producir con la inyección de CCH pero han sido documentadas en los estudios en mucha menor proporción (2/204 y 1/204 han tenido rotura de tendón y síndrome de dolor regional complejo en el estudio de Hurst et al) y además se pueden minimizar siendo administrada la inyección por cirujanos plásticos cualificados para ello, especialmente cuando se inyectan contracturas PIP.

Respecto a la seguridad: en esta revisión destacan que el margen de seguridad de la inyección de colagenasa es óptimo en las dosis usadas en la contractura de Dupuytren y que se podría pensar en que puede producir una respuesta inmunológica, al tratarse de una proteína "extraña", sin embargo en los estudios realizados hasta la fecha no hay evidencia clínica de una respuesta alérgica en aquellos pacientes a los que se les ha inyectado la colagenasa.

En resumen la colagenasa de *Clostridium histolyticum* ha demostrado ser segura, eficaz y las posibles complicaciones post-inyección parecen ser favorables vs. la fasciectomía tradicional.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)

**Badalamente MA et al. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. J hand surg am. 2007; 32(6): 767-74.**

Respecto a los efectos adversos fueron dolor en el sitio de inyección, edema, equimosis, laceración de la piel, linfadenopatía, prurito, ampollas de sangre.

Tabla de eventos adversos tomada de Badalamente MA et al. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. J hand surg am. 2007; 32(6): 767-74.

Table 3. Selected Treatment-Related AEs and Time to Resolution During Double-Blind Phase						
AE	Injection #1 (n = 23)		Injection #2 (n = 12)		Injection #3 (n = 6)	
	n (%)	d*	n (%)	d*	n (%)	d*
<b>Collagenase treatment</b>						
Injection site pain	23 (100)	11.8 ± 10.3	12 (100)	15.0 ± 13.9	6 (100)	11.3 ± 5.9
Edema (finger/hand)	23 (100)	8.3 ± 7.6	12 (100)	7.2 ± 3.9	6 (100)	4.7 ± 1.9
Ecchymosis (dorsal/volar)	10 (43)	6.2 ± 2.4	6 (50)	7.8 ± 4.0	2 (33)	15.5 ± 7.8
Skin laceration (at cord rupture)	3 (13)	13.0 ± 10.4	0	NA	0	NA
Lymphadenopathy (axillary/elbow)	9 (39)	6.2 ± 5.1	5 (42)	4.6 ± 3.6	1 (17)	2.0
Pruritus (hand/finger)	1 (4)	1.0	5 (42)	3.4 ± 4.2	3 (50)	2.0 ± 1.7
Blood blister	9 (39)	19.9 ± 10.9	2 (17)	7.5 ± 3.5	0	NA
Patients with ≥1 AE	23 (100)		12 (100)		6 (100)	
		(n = 12)		(n = 15)		(n = 15)
<b>Placebo treatment</b>						
Injection site pain	6 (50)	2.0 ± 1.1	3 (20)	1.0 ± 1.0	1 (7)	2.0
Edema (finger/hand)	1 (8)	1.0	0	NA	0	NA
Ecchymosis (dorsal/volar)	0	NA	0	NA	0	NA
Skin laceration (at cord rupture)	0	NA	0	NA	NA	NA
Lymphadenopathy (axillary/elbow)	0	NA	0	NA	0	NA
Pruritus (hand/finger)	0	NA	0	NA	0	NA
Blood blister	0	NA	0	NA	0	NA
Patients with ≥1 AE	9 (75)		3 (20)		1 (7)	

NA, not applicable.  
\*Mean ± SD days to resolution = resolution date – onset date. Events that began and ended on the same day are counted as 0 days in duration.

**Gilpin D et al. Colagenasa de Clostridium Histolyticum inyectable: un nuevo tratamiento no quirúrgico para la enfermedad de Dupuytren. 2010. JHS (35): 1-13.**

Los pacientes tratados con colagenasa mostraron unas tasas significativamente superiores de edemas periféricos (hinchazón de la mano tratada), contusión, dolor en la extremidad, hemorragia en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección y linfadenopatía vs. los que recibieron placebo (p<0,05). Solo un paciente del grupo de colagenasa mostró un acontecimiento adverso (AA) grave.

Respecto a la cirugía previa ninguno de los pacientes del grupo de colagenasa mostró un AA grave.

No se registraron reacciones alérgicas graves pese a presentar anticuerpos contra AUX-I y AUX II.

Tabla de eventos adversos tomada de Gilpin D et al. Colagenasa de Clostridium Histolyticum inyectable: un nuevo tratamiento no quirúrgico para la enfermedad de Dupuytren. 2010. JHS (35): 1-13.

**TABLA 4. Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que se dieron en un 5% o más de los pacientes durante la fase doble ciego y a lo largo de los 12 meses del estudio (fase doble ciego y fase abierta)**

	Fase doble ciego		Estudio de 12 meses
	Colagenasa (n = 45)	Placebo (n = 21)	Colagenasa (n = 63)
Pacientes con $\geq 1$ acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento (n [%])*	45 (100,0)	8 (38,1)	63 (100,0)
Edema periférico <sup>†</sup>	35 (77,8)	2 (9,5) <sup>‡</sup>	54 (85,7)
Contusión	33 (73,3)	2 (9,5) <sup>‡</sup>	46 (73,0)
Dolor en extremidad	22 (48,9)	2 (9,5) <sup>‡</sup>	34 (54,0)
Dolor en lugar de inyección	17 (37,8)	2 (9,5) <sup>‡</sup>	28 (44,4)
Hemorragia en lugar de inyección	19 (42,2)	0 <sup>‡</sup>	27 (42,9)
Hinchazón en lugar de inyección	16 (35,6)	3 (14,3)	23 (36,5)
Dolor a la palpación	6 (13,3)	0	20 (31,7)
Prurito	5 (11,1)	0	13 (20,6)
Linfadenopatía	11 (24,4)	0 <sup>‡</sup>	13 (20,6)
Dolor axilar	5 (11,1)	0	7 (11,1)
Vesículas en lugar de inyección	2 (4,4)	0	5 (7,9)

\*En la fase doble ciego, 66 pacientes recibieron tratamiento en 94 cuerdas de Dupuytren con 166 inyecciones (106 de colagenasa y 60 de placebo). En el estudio de 12 meses, 63 pacientes recibieron al menos 1 inyección de colagenasa, y 134 cuerdas de Dupuytren fueron tratadas con 221 inyecciones de colagenasa.

<sup>†</sup>Edema de la extremidad tratada, no edema difuso de todas las extremidades.

<sup>‡</sup>p  $\leq$  0,05; fase doble ciego solamente; colagenasa en comparación con placebo, según la prueba exacta de Fisher.

**Hurst et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren Contracture. N J Eng Med 2009; 361; 10: 968.79.**

Se inyectaron un total de 741 inyecciones (444 de CCH y 297 de placebo) en 308 pacientes. Un 96,6% de los pacientes del grupo CCH experimentó al menos un evento adverso (EA) vs. 21,2% de los pacientes del grupo placebo.

Tabla de eventos adversos tomada de Hurst et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren Contracture. N J Eng Med 2009; 361; 10: 968.79.

<b>Table 3. Treatment-Related Adverse Events in 2% or More of Patients in Either Study Group.*</b>			
Variable	Collagenase Group (N = 204)	Placebo Group (N = 104)	P Value†
	no. of patients (%)		
Patients with ≥1 treatment-related event	197 (96.6)	22 (21.2)	—
Peripheral edema	148 (72.5)	4 (3.8)	<0.001
Contusion‡	104 (51.0)	2 (1.9)	<0.001
Injection-site hemorrhage	76 (37.3)	4 (3.8)	<0.001
Injection-site pain	66 (32.4)	5 (4.8)	<0.001
Upper-extremity pain	63 (30.9)	3 (2.9)	<0.001
Tenderness	54 (26.5)	0	<0.001
Ecchymosis	51 (25.0)	1 (1.0)	<0.001
Injection-site swelling	43 (21.1)	4 (3.8)	<0.001
Pruritus	22 (10.8)	1 (1.0)	<0.001
Skin laceration	22 (10.8)	0	<0.001
Lymph-node enlargement and tenderness on palpation	21 (10.3)	0	<0.001
Lymphadenopathy	20 (9.8)	0	<0.001
Erythema	13 (6.4)	0	0.01
Blister	11 (5.4)	0	0.02
Injection-site pruritus	11 (5.4)	0	0.02
Axillary pain	10 (4.9)	0	0.02
Arthralgia	7 (3.4)	0	0.10
Inflammation	8 (3.9)	0	0.06
Blood blister	7 (3.4)	0	0.10
Joint swelling	6 (2.9)	0	0.10
Headache	5 (2.5)	1 (1.0)	0.67
Swelling	5 (2.5)	0	0.17
Injection-site vesicles	4 (2.0)	1 (1.0)	0.67

\* Treatment-related adverse events had a possible, probable, or unknown relationship to the study drug.

† P values were calculated with the use of Fisher's exact test.

‡ In the collagenase group, 103 reports of contusion were attributed to injury, poisoning, or procedural complications. One report was attributed to musculoskeletal and connective-tissue disorders.

**6.3 Seguridad: prevención de errores de medicación en el uso del nuevo fármaco**

Solo deberá ser administrado por un cirujano plástico experimentado y adiestrado en la inyección de colagenasa de *clostridium histolyticum*.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1. Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	MEDICAMENTO VS CIRUGIA	
Precio unitario (PVL+ IVA)	Colagenasa de <i>clostridium histolyticum</i> (Xiapex®)	Fasciectomy (Cirugía)
Posología	1 inyección/cuerda	-----
Coste día	697,45 €	1074 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año (1 paciente)	697,45 €	1074 €
Costes asociados	-----*	1230 €*
Coste global o coste global tratamiento/año (20 pacientes)	13.949 €	21.480 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-7.531 €	

\*Para el cálculo del coste global no se han tenido en cuenta los costes asociados en el caso de la colagenasa ni en el caso de la cirugía (fasciectomy).

### 7.2. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual.

15- 20 pacientes afectados de contractura de Dupuytren con contracturas superiores a 45º y que solo tengan una cuerda afectada.

#### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

M. de Salas-Cansado, M. B. Ruiz-Antorán, E. Ramirez, F. Abad Santos. Healthcare resources utilization and associated costs with surgical treatment of Dupuytren´s disease in Spain.

Esta revisión en forma de abstract resume los costes asociados a la contractura de Dupuytren cuando ésta es tratada con fasciectomy (tratamiento actual que se realiza en los Hospitales de España). Llevada a cabo 3 hospitales de Madrid: Hospital de La Paz, Puerta de Hierro y La Princesa y cuyos resultados podría ser extrapolables a nuestra comunidad autónoma (Andalucía). Se recogieron todos los recursos sanitarios de los años 2007 a 2009: recursos durante la intervención quirúrgica así como recursos sanitarios. Se recogieron los datos de 123 personas (86,2% hombres y 35,8% trabajadores activos). La media de costes calculados en el estudio es la siguiente:

1. Fasciectomy: 1074 €
2. Hospitalización: 978 €
3. Visitas ambulatorias: 186 €
4. Visitas de seguimiento: 260 €
5. Emergencias: 13 €
6. Tests diagnósticos: 132 €
7. Fármacos: 7 €
8. Rehabilitación: 6 €

**Coste total: 2304 €**

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

La enfermedad de Dupuytren es una enfermedad invalidante donde la cirugía (fasciectomía) es la opción de tratamiento más ampliamente utilizada en la actualidad. La recuperación tras la cirugía puede ser complicada a causa de complicaciones como rupturas tendinosas, lesiones de los nervios digitales, lesiones de arterias digitales e infección. A menudo es necesario un tratamiento amplio de la mano, en especial con las operaciones más invasivas (fasciectomía) y cuando se produce una extensión o recurrencia de la enfermedad en muchos pacientes. Si bien es cierto que la enfermedad también puede corregirse con operaciones menos invasivas como la aponeurotomía percutánea por punción, pero los datos publicados sobre la eficacia y la seguridad de esta técnica son limitados. Es necesario buscar opciones de tratamiento más sencillas y menos invasivas que sean seguras y eficaces y causen una convalecencia mínima.

Respecto a la **eficacia** en los tres ensayos llevados a cabo hasta el momento (Badalamente et al, Hurst et al, Gilpin et al), en los tres la colagenasa de *clostridium histolyticum* ha demostrado reducir la contractura de Dupuytren respecto a la situación basal hasta alcanzar de 0 a 5º respecto a la normalidad en 91%, 64% y 44% respectivamente. El número medio de inyecciones para alcanzar el objetivo primario fue de 1,4 y 1,5 (Badalamente et al y Gilpin et al) respectivamente. El número medio de días para conseguirlo fue de 1-29 días, 56 días y 57 días.

Respecto a la **seguridad**, presenta un perfil de seguridad favorable con efectos adversos de intensidad leve/moderada y que revierten sin necesidad de un tratamiento y/o seguimiento específico.

Respecto al **ahorro económico**, es obvio que no es lo mismo intervenir la mano con los costes indirectos asociados (anestesiista, enfermera, quirófano, etc...). Teóricamente no hay que hacer curas ya que no hay herida que curar y prácticamente no necesita rehabilitación. El tiempo empleado en hacer la intervención se derivaría en otras intervenciones disminuyendo así la lista de espera, no solo de esta patología, si no de otras que requieran quirófano. Esto sin contar, que el paciente, visto de manera global no ha de ir a consulta o a centros de salud a recibir curas, y al tener la mano disponible para su movimiento, la baja laboral para el sistema sanitario sería por menos tiempo. Según los cálculos económicos estaríamos ahorrando unos **7500 € anuales** aproximadamente en un subgrupo de pacientes.

En el **contexto global del sistema sanitario** no solo debemos pensar en los costes de la intervención o del fármaco en cuestión, si no, ir más allá y globalmente tender a la opción terapéutica más costo-efectiva. La colagenasa de *clostridium histolyticum* se perfila a día de hoy como una opción de tratamiento eficaz, segura y costo-efectiva.

#### Propuesta:

La propuesta del servicio de **cirugía plástica** que tiene en lista de espera aproximadamente 50 pacientes es solo tratar a pacientes afectados de contracturas de Dupuytren mayor a 45º, ya que con menos contractura de momento no se considera terapia (ni cirugía, ni colagenasa). Tratar a pacientes que solo tengan afectada una cuerda y que no hayan desarrollado rigidez articular. Estos serían unos 15-20 pacientes/año.

La propuesta del **Servicio de Farmacia** es que se incluya el fármaco en **categoría D2**: se incluye en la GFT con recomendaciones específicas (Tratamiento de 15-20 pacientes anuales con contractura de Dupuytren de 45º y afectados por una sola cuerda) y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el período que la comisión estime oportuno (6 meses-1 año). Se tendrán que presentar los resultados obtenidos con la colagenasa de *clostridium histolyticum* en la Comisión de Farmacia y Terapéutica del HRU Carlos Haya.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

Ficha técnica de Xiapex®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human\\_med\\_001423.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human_med_001423.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true). Consulta [Octubre 2011].

Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren`s contracture. J hand surg am. 2007; 32(6): 767-74.

Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss R, Kaplan FTD, Meals RD et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren Contracture. N J Eng Med 2009; 361; 10: 968.79.

Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karrasch J, Kones N. Colagenasa de Clostridium Histolyticum inyectable: un nuevo tratamiento no quirúrgico para la enfermedad de Dupuytren. 2010. JHS (35): 1-13.

Thomas A, Bayat A. The emerging role of Clostridium Histolyticum collagenase in the treatment of Dupuytren disease. Therapeutics and clinical risk management 2010; 6: 557-72.

M. de Salas-Cansado, M. B. Ruiz-Antorán, E. Ramirez, F. Abad Santos. Healthcare resources utilization and associated costs with surgical treatment of Dupuytren´s disease in Spain. [in press]