

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

COLAGENASA DE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM
(XIAPEX® / PFIZER)

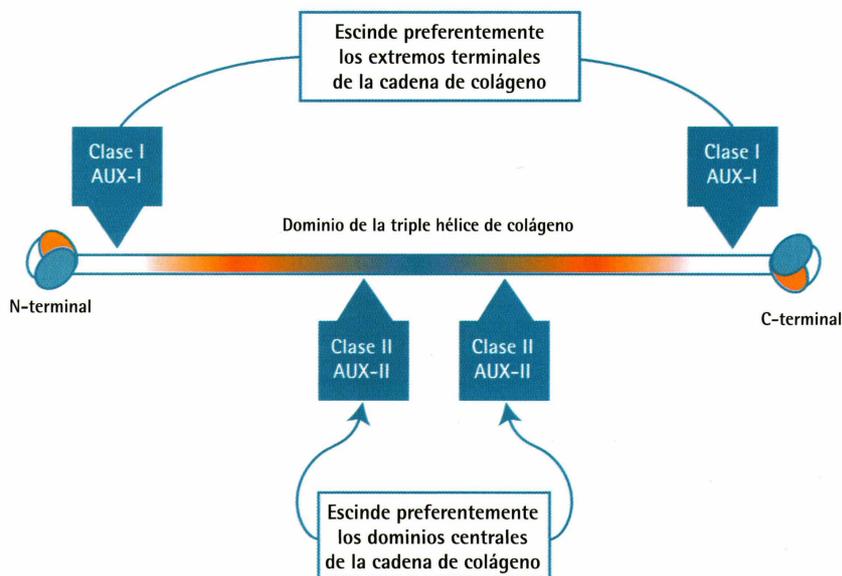
Presentación	Grupo terapéutico
CN 665956 Vial polvo liofilizado 0,9mg E/1 PVL= 725 €. USO HOSPITALARIO.	M09AB ENZIMAS
Excipientes	Naturaleza del recipiente
Polvo: Sacarosa, Trometamol, ácido clorhídrico al 2,4%, p/p (para ajuste de pH) Disolvente: Cloruro de calcio dihidrato, Cloruro de sodio, API	Vial de polvo y vial disolvente de vidrio transparente (tipo I) con tapón de goma, cápsula de aluminio y tapa de plástico (polipropileno) flip-off.
Período de validez	Estabilidad
2 años. T= 2-8°C	Tras reconstitución puede conservarse a temperatura ambiente (20°C-25°C) durante un máximo de 1 h o refrigerado (2°C-8°C) durante un máximo de 4 h.
Solicitado por	Dr. E.J. Baixauli Perelló (Jefe Clínico Cirugía Ortopédica y Traumatología)
Fecha solicitud	06/09/2011
Fecha autorización en España	16/03/2011
Intercambio terapéutico por/de	

Estructura y mecanismo de acción

La colagenasa de *Clostridium histolyticum* (CCH) es una formulación de dos enzimas colagenasas clase I (AUX-I) y clase II (AUX-II), cuya coexpresión y aislamiento se obtiene de la fermentación anaeróbica de una cepa de la bacteria *Clostridium histolyticum* seleccionada por sus características fenotípicas. Las colagenasas son proteinasas que hidrolizan colágeno en condiciones fisiológicas, de

modo que tras la inyección en una cuerda de Dupuytren, compuesta principalmente de colágeno intersticial de tipos I y III, se produce una rotura enzimática de la cuerda. Las colagenasas escinden eficazmente el colágeno intersticial, pero en diferentes lugares de la molécula. Los estudios sugieren que tras la inyección las colagenasas actúan de forma sinérgica provocando la hidrólisis del colágeno, con lo que se debilita la cuerda contracturada y mejora la elasticidad y la movilidad¹⁻⁷.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos



Indicaciones y posología

La CCH está indicada para el tratamiento de la contractura de Dupuytren en pacientes adultos que presenten cuerda palpable. La dosis recomendada es de 0,58

mg por inyección intralesional en una cuerda palpable de Dupuytren. El volumen de solución reconstituida varía en función del tipo de articulación que se va a tratar: metacarpofalángica (MF) o interfalángica proximal (IFP), tal como se indica en la siguiente tabla^{1-3,5}:

Tabla 1. Volúmenes necesarios para la reconstitución y administración

Articulación que se va a tratar	Disolvente requerido para la reconstitución	Volumen de inyección para aplicar una dosis de 0,58 mg de Xiapex†
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.

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. La experiencia actual en ensayos clínicos limita su administración a un máximo de 3 inyecciones por cuerda y a un máximo de 8 inyecciones en total¹.

Insuficiencia renal y/o hepática: No es necesario el ajuste de dosis dado que la exposición sistémica es mínima¹. *Edad avanzada y pediatría:* Tampoco es necesario el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, pero no está recomendado su uso en niños¹.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Farmacocinética

No se han detectado niveles cuantificables tras administrar una dosis única de 0,58 mg a 16 pacientes con contractura de Dupuytren, hasta 30 días después de la inyección. En los ensayos realizados no se ha detectado toxicidad sistémica. Se sugiere que la eliminación pueda realizarse por dos vías: sistémica, tras inactivación por componentes séricos endógenos, y local, al liberarse fibroblastos y macrófagos tisulares que procederían a su eliminación^{1-3,5}.

Efectos adversos

La mayor parte de efectos adversos observados en los ensayos fueron de intensidad leve a moderada y remitieron en 1-2 semanas tras la inyección, estando relacionados con ésta o con el procedimiento de extensión (la manipulación). Se han descrito con una incidencia $\geq 25\%$ edema periférico (76%), contusión (51%), dolor o hemorragia en el lugar de inyección (39%, 35%), dolor en la extremidad (33%). Alguno de estos efectos ha motivado la recomendación de utilizar CCH con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación y en los tratados con anticoagulantes¹⁻⁷.

Análisis de la evidencia disponible

La contractura de Dupuytren (CD) es una degeneración progresiva del tejido conectivo que afecta a la fascia palmar, causada por depósitos de colágeno que provocan la contractura de la cuerda y la flexión de los dedos, siendo las articulaciones más comúnmente afectadas la metacarpofalángica (MF) y la interfalángica proximal (IFP). Esta contractura se puede resolver quirúrgicamente, observándose una mejora del 77% tras la intervención, pero transcurridos varios meses se ha observado una tasa de recurrencia de hasta el 80%. Además, la cirugía no está

exenta de complicaciones como la rigidez de las articulaciones, hematomas, infección, necrosis de la piel. Los tratamientos no quirúrgicos no han mostrado resultados eficaces hasta el momento (radioterapia, dimetilsulfóxido, vitaminas A y E, etc). En este contexto surge la inyección de colagenasa como una buena opción terapéutica y una alternativa eficaz a la cirugía⁴⁻¹¹.

La eficacia y seguridad de la CCH se ha demostrado en los dos ensayos pivotaes realizados frente a placebo: CORD-I y CORD-II (Collagenase Option for Reduction of Dupuytren's) y en el ensayo llevado a cabo por Badalamente MA et al. En este último ensayo Fase III, aleatorizado, dobleciego, controlado con placebo con una fase abierta de extensión que incluye el seguimiento hasta 12 meses, se inyectaron 55 dedos de 33 pacientes, obteniéndose un 91% de éxito clínico frente al 0% en el grupo placebo ($p < 0,001$) tras 3 inyecciones en la articulación por contractura de MF e IFP. Con la primera inyección se alcanzó un 70% de éxito y el número medio necesario fue de 1,4 por articulación. Los efectos adversos fueron principalmente reacciones locales como dolor, edema, equimosis, laceración de la piel, linfadenopatía, prurito, hemorragia. En la fase abierta, una sola inyección mostró una tasa de éxito del 66% para contracturas MF e IFP, con un número medio de inyecciones de 1,5 y 1,3, respectivamente¹⁰.

En el ensayo CORD-I (aleatorizado, dobleciego, controlado con placebo, multicéntrico) se incluyeron 308 pacientes con contracturas de 20° o más que fueron aleatorizados para recibir hasta 3 inyecciones de CCH a dosis de 0,58mg por inyección o placebo en la cuerda contracturada de la articulación MF o IFP. El 64,0% vs 6,8% ($p < 0,001$) de las cuerdas tratadas con CCH vs placebo, alcanzaron la variable principal definida como una reducción de la contractura en 0°-5° de la extensión completa a los 30 días tras la inyección. La respuesta para cada articulación también fue significativa: 76,7%

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

vs 7,2% y 40% vs 5,9% para MF e IFP, respectivamente. También se evaluaron 26 variables secundarias que fueron igualmente favorables para CCH. El grado de movilidad fue recuperado de forma significativa: de 43,9 a 80,7 grados vs de 45,3 a 49,5 grados ($p < 0,001$). El 96,6% de los pacientes presentaron al menos algún efecto adverso relacionado con el tratamiento, comparado con el 21,2% del grupo placebo (ver tabla al final del informe). Aunque la mayor parte fueron leves a moderados, se registraron tres casos graves, dos roturas de tendón y un caso de dolor regional complejo¹².

En el ensayo CORD-II de igual diseño, se trataron 56 articulaciones y los resultados en la fase doble-ciega (90 días) fueron similares al anterior: en el 44,4% de casos tratados con CCH se alcanzó la variable principal frente al 4,8% en el grupo placebo ($p < 0,001$). En la fase abierta que incluía este ensayo (9 meses), se observó una eficacia similar, con un 50,7% de las articulaciones que cumplieron el criterio definido en la variable principal. El 100% presentó algún efecto adverso relacionado con el tratamiento, considerando el periodo total de 12 meses, y de nuevo fueron reacciones relacionadas con la inyección o la manipulación (ver tabla al final del informe). Ninguna de las articulaciones presentó recurrencia, aunque en el CORD-I se indica que la determinarían pero no aparece el resultado¹³.

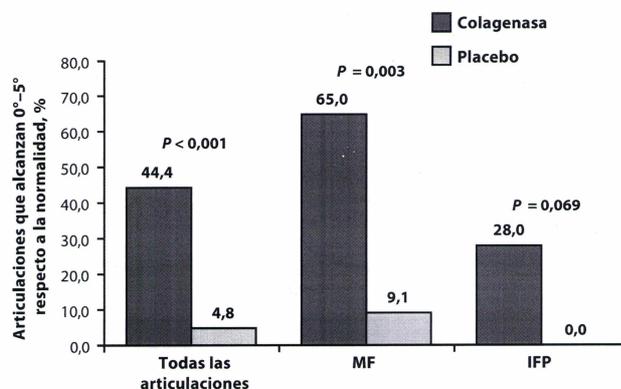


FIGURA 2. Reducción de la contractura hasta 0°-5° respecto a la normalidad a los 30 días de la última inyección en la fase doble ciego.

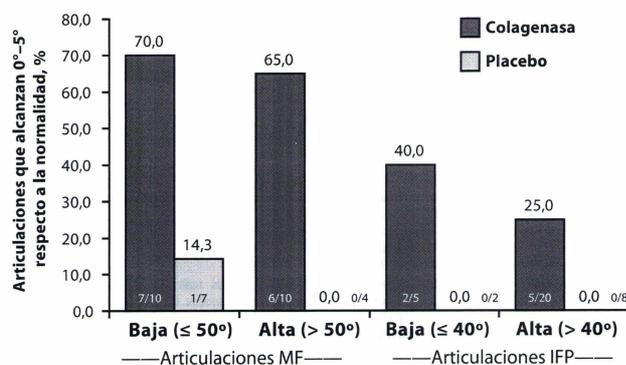


FIGURA 3. Reducción de la contractura hasta 0°-5° respecto a la normalidad a los 30 días de la última inyección en la fase doble ciego, según la gravedad de la contractura basal.

Estudio económico

Siguiendo la pauta establecida en el ensayo CORD-II y reflejada en la ficha técnica, cada cuerda puede ser tratada con un máximo de 3 ciclos, consistiendo cada uno en la inyección, extensión del dedo y seguimiento a los 30 días. En dicho ensayo se estableció que cada paciente podía recibir un máximo de 8 ciclos durante los 12 meses de duración del mismo. Además, considerando unas medias de tiempo hasta la reducción de la contractura de entre 56 días y 36 días, se obtiene un número medio de inyecciones de 1,5. En la siguiente tabla se muestra el coste de CCH respecto a la opción utilizada en la actualidad que es la intervención quirúrgica, y cuyo importe estimado podría ser de 2.250€ según se indica en la solicitud:

COMISI3N DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

	PVL Unitario	Pauta posológica	Coste total /cuerda	Coste /incremental /cuerda
Colagenasa de <i>Clostridium histolyticum</i> (XIAPEX®) Vial polvo liof 0,9 mg	670,63 €	Media: 0,58 mg x 1,5	1.005,95 €	
		Estándar: 3 inyecciones /4 semanas	2.011,89 €	
		Máxima: 8 inyecciones	5.365,04 €	
Tratamiento quirúrgico (fasciectomía)			2.250 €	+1.244,05 € +238,11 €

También en la solicitud se indica una estimación de 12 pacientes/año, lo que implicaría un importe anual medio de 12.071,4€, suponiendo el tratamiento de una sola cuerda por paciente, y conllevaría un ahorro de aproximadamente 14.929€.

Un análisis coste-utilidad publicado recientemente, diseña un modelo de decisión en el que compara no tratamiento,

fasciectomía parcial, aponeurotomía y colagenasa. El coste por QALY (AVAC) ganada para los 3 procedimientos es de 820.114\$, 96.474\$ y 51.431\$, respectivamente. El coste-efectividad de colagenasa está linealmente relacionado con el coste de adquisición y exponencialmente con la tasa de recurrencia.

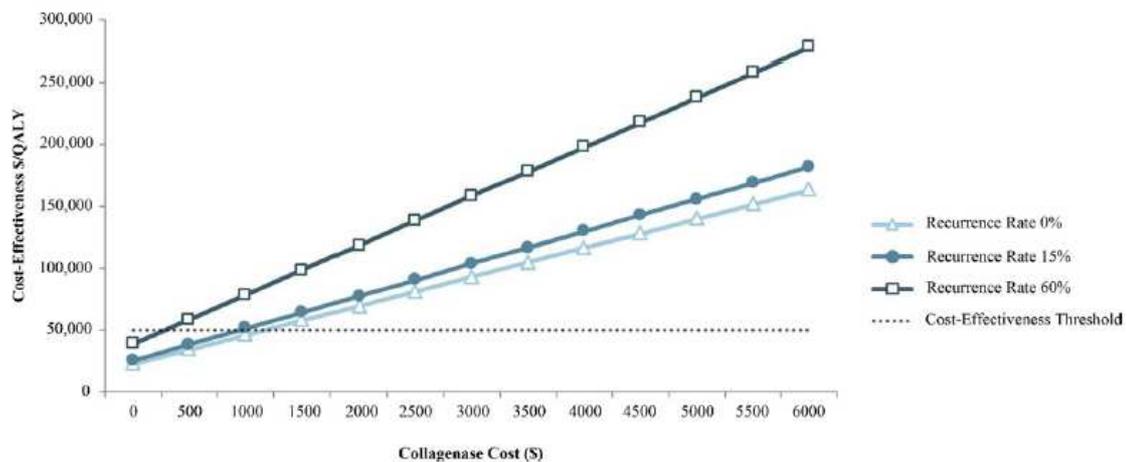


FIGURE 2: Cost-effectiveness of collagenase injection as a function of collagenase cost and recurrence rate. The cost-effectiveness of collagenase is linearly related to the pharmaceutical cost; however, the cost is exponentially related to the recurrence rate. The dotted line indicates the threshold of cost-effectiveness, \$50,000 per QALY gained.

Los resultados reflejan que la inyección de colagenasa es una opción coste-efectiva si el precio se mantiene por debajo de 945\$ (667,93€), ya que de esta forma se consigue un coste por QALY ganada de 49.995\$, teniendo fijada la disponibilidad a pagar en 50.000\$.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

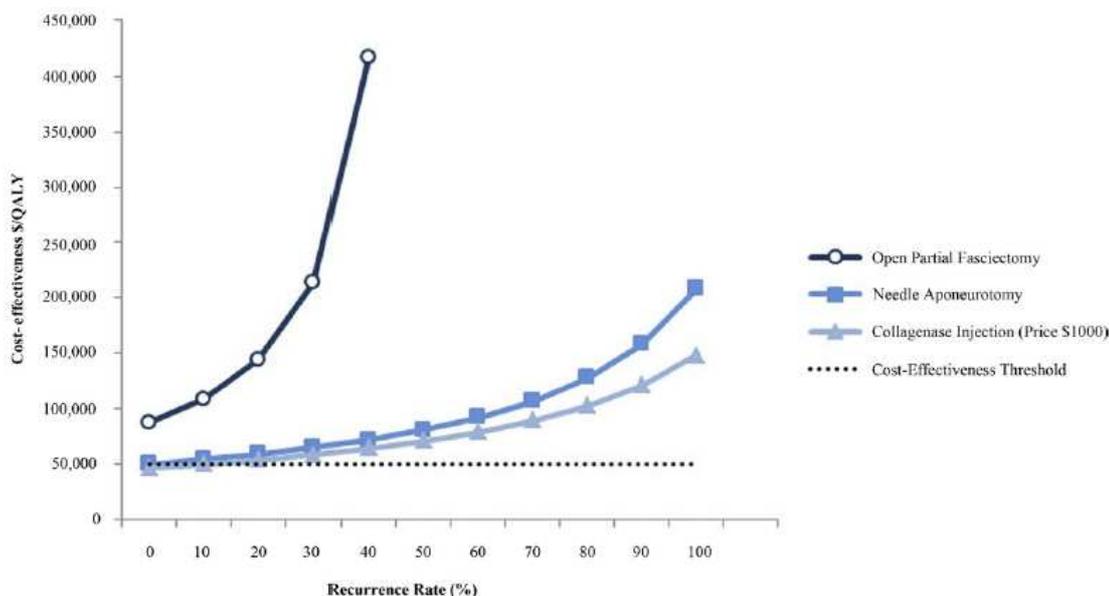


FIGURE 1: Cost-effectiveness of open partial fasciectomy, needle aponeurotomy, and collagenase injection as a function of recurrence rate in the reference model. The cost of collagenase in this model is \$1,000 for the entire treatment series. The dotted line indicates the threshold of cost-effectiveness, \$50,000 per QALY gained.

Nivel y grado de la evidencia

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
 - Libre: collagenase Dupuytren contracture
 - Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- ✓ Nivel evidencia: I
- ✓ Grado de recomendación: A

Conclusiones

La colagenasa de *Clostridium histolyticum* (CCH) es una formulación de dos enzimas colagenasas que hidrolizan colágeno, de modo que tras la inyección en una cuerda de Dupuytren, se produce una rotura enzimática de ésta, con lo que se debilita la cuerda contracturada y se mejora la elasticidad y la movilidad. Está indicada para el tratamiento de la contractura de Dupuytren en pacientes adultos que presenten cuerda palpable.

Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto la eficacia de este medicamento frente a placebo, ya que reduce la contractura en 0º-5º de la extensión completa a los 30 días tras la inyección en un 76,7% vs 7,2% y 40% vs 5,9% de las articulaciones metafalángicas e interfalángicas proximales, respectivamente. Una proporción elevada de pacientes presenta efectos adversos, aunque en su mayor parte son leves a moderados, están relacionados con la inyección o la manipulación y parecen resolverse en una media de 10 días tras la administración. No obstante, conviene conocer el perfil de los más usuales y tenerlo en cuenta a la hora del manejo de la CCH, aunque la propia intervención quirúrgica utilizada en la actualidad no está exenta de complicaciones.

Desde la perspectiva económica, el uso de colagenasa puede suponer un ahorro de hasta 1.244€ por ciclo respecto a la fasciectomía, cuando se administre una media de 1,5 inyecciones por paciente.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

En vista de su eficacia y la ventaja que puede suponer evitar la cirugía y sus complicaciones, **se recomienda la inclusión de colagenasa de *Clostridium histolyticum* en la GFT del Hospital**, ajustando su uso a la indicación aprobada y el método de administración al señalado en ficha técnica (3 ciclos por cuerda con un máximo de 8).

Grado Recomendación del CIM: B
Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas

BIBLIOGRAFIA

1. Xiapex®. BOT: Base de datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (2011) (Ficha Técnica).
2. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. 2011.
3. Xiapex®. Informe EPAR de la European Medicines Agency. En: www.ema.europa.eu.
4. Thomas A, Bayat A. The emerging role of Clostridium histolyticum collagenase in the treatment of Dupuytren disease. Ther Clin Risk Manag 2010;6:557-72.
5. Kaplan FT. Collagenase clostridium histolyticum injection for the treatment of Dupuytren's contracture. Drugs Today (Barc) 2011;47:653-67.
6. Desai SS, Hentz VR. Collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. Expert Opin Biol Ther 2010;10:1395-404.
7. Desai SS, Hentz VR. The treatment of Dupuytren disease. J Hand Surg Am 2011;36:936-42.
8. Crean SM, Gerber RA, Hellio Le Graverand H, Boyd DM, Cappelleri JC. The efficacy and safety of fasciectomy and fasciotomy fo Dupuytren's contracture in European patients: a structured review of published studies. J Hand Surg Eur Vol 2011;36:396-407.
9. Traynor K. Enzyme product approved for rare hand disorder. Am J Health Syst Pharm 2010;67:416.
10. Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. J Hand Surg 2007;32A:767-74.
11. 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.e1.
12. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR et al. Injectable collagenase Clostridium histolyticum fo Dupuytren's contracture. New Engl J Med 2009;361:968-79.
13. Gilpin D, Coleman S, Hall S et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum: A New Nonsurgical Treatment for Dupuytren's Contracture *J Hand Surg* 2010; 35: 2027-38.
14. Chen NC, Shauver MJ, Chung KC. Cost-effectiveness of open partial fasciectomy, needle aponeurotomy and collagenase injection for Dupuytren contracture. J Hand Surg Am 2011 Oct 5 [Epub ahead of print]. (abstract).

AUTORA: Dra. E. Romá Sánchez

TIEMPO: 16 h
Nº REGISTRO:10/11

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Tabla de efectos adversos del ensayo CORD-I.

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.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Tabla de efectos adversos del ensayo CORD-II

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 ≥ 1 acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento (n [%])*	45 (100,0)	8 (38,1)	63 (100,0)
Edema periférico [†]	35 (77,8)	2 (9,5) [‡]	54 (85,7)
Contusión	33 (73,3)	2 (9,5) [‡]	46 (73,0)
Dolor en extremidad	22 (48,9)	2 (9,5) [‡]	34 (54,0)
Dolor en lugar de inyección	17 (37,8)	2 (9,5) [‡]	28 (44,4)
Hemorragia en lugar de inyección	19 (42,2)	0 [‡]	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 [‡]	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.

[†]Edema de la extremidad tratada, no edema difuso de todas las extremidades.

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