

# COLAGENASA de Clostridium histolyticum en el tratamiento de la contractura de Dupuytren Informe de la CFT Hospital Universitario Reina Sofía

## 1.- Identificación del fármaco

**Fármaco:** Colagenasa de Clostridium histolyticum (CCH)

**Nombre comercial:** Xiapex®

**Presentación:** E/1 vial 0.9mg polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable

**Laboratorio:** Pfizer

**Precio:** PVL+IVA= 754 €

**Grupo terapéutico:** Otros fármacos para desórdenes del sistema musculoesquelético –  
Enzimas, código ATC: M09AB02

## 2.- Solicitud:

Dr. Muñoz Reyes. Adjunto Sº Traumatología 27 octubre 2011

## 3.- Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

### 3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

Los únicos tratamientos que hasta hoy habían demostrado ser eficaces en la corrección de la contractura de Dupuytren son los procedimientos quirúrgicos, donde el más utilizado es la fasciectomía. Frente a cirugía, Xiapex presenta, con una eficacia similar, un mejor perfil de seguridad (efectos adversos locales que remiten en 10-15 días), menores complicaciones asociadas y menor necesidad de rehabilitación.

Respecto a los costes, supondría una disminución de recursos sanitarios para el tratamiento de estos pacientes: coste de acto quirúrgico, hospitalización y días de ingresos en los casos que es necesario, coste del preoperatorio y coste de las visitas del seguimiento. El tratamiento con Xiapex, al no requerir quirófano supone una potencial reducción de la lista de espera de pacientes y no requiere hospitalización ni pruebas preoperatorias.

### 3.2.- Resumen del informe:

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 diversas complicaciones y 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.

CCH ha demostrado su eficacia en los tres ensayos llevados a cabo hasta el momento (Badalamente et al, Hurst et al, Gilpin et al), reduciendo 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 coste, la alternativa de la intervención de la mano supone costes directos e indirectos asociados (anestesiista, enfermera, quirófano, etc...). Teóricamente se evita 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 sólo de esta patología, si no de otras que requieran quirófano. De forma 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.

Se estima en 30 el número de pacientes candidatos a ser tratados con CCH.

La CFT acuerda su inclusión en la Guía del Hospital como D-2: Uso restringido a pacientes jóvenes con una única cuerda en estadio inicial o pacientes con comorbilidades en la que el quirófano suponga un riesgo. Los resultados se reevaluarán al año para confirmar si es una opción de tratamiento eficaz, segura y costo-efectiva.

## 4.- Farmacología

### **Indicaciones clínicas formalmente aprobadas.**

Tratamiento de la contractura de Dupuytren en pacientes adultos que presenten cuerda palpable.

### **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.

### **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 en total.

### **Farmacocinética**

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.

Puesto que no es un sustrato del citocromo P450 u otras vías enzimáticas metabolizadoras de medicamentos, y puesto que 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.- Eficacia

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

Se evaluó la eficacia de CCH 0,58 mg en dos ensayos pivotaes, CORD I y CORD II, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos con contractura de Dupuytren.

**Criterios de inclusión:** Pacientes con contractura de flexión en al menos un dedo, por cuerda palpable de Dupuytren (distinto del pulgar), de 20° a 100° en articulaciones MF o de 20° a 80° en articulaciones IFP, y una "prueba de la mesa" positiva, es decir, incapacidad de apoyar por completo simultáneamente el dedo o dedos afectados y la palma de la mano contra la superficie de una mesa.

**Tratamiento:** La cuerda que afectaba a una articulación principal elegida recibió un máximo de 3 inyecciones de 0,58 mg de CCH o placebo. Si se consideraba necesario, se practicaba un procedimiento de extensión del dedo aproximadamente 24 horas después de la inyección para facilitar la rotura de la cuerda. El intervalo de separación entre inyecciones fue de unas 4 semanas.

**Variables:** La variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzaban una reducción de la contractura en la articulación primaria seleccionada (MF o IFP) hasta 5° o menos, 4 semanas después de la última inyección en esa articulación.

Otras variables estudiadas fueron: reducción  $\geq 50\%$  del grado de contractura respecto al basal, porcentaje de cambio del grado de contractura respecto al valor basal, cambio respecto al valor

basal en el grado de movilidad, evaluación global del grado de satisfacción del sujeto respecto al tratamiento y evaluación global del clínico respecto a la gravedad.

### Resultados Globales

- CCH demostró un beneficio clínicamente significativo en comparación con placebo en la proporción de pacientes que alcanzaron la variable primaria de reducción de la contractura en todas las articulaciones tratadas hasta 5° o menos, 4 semanas después de la última inyección (MF más IFP, MF solamente, IFP solamente).
- Los resultados de eficacia son inferiores en el CORD-II respecto a los del CORD-I. Una posible explicación puede estar en que la estratificación de articulaciones MF e IFP en el CORD-II fue 1:1, mientras en el CORD-I fue 2:1, lo que hace que en el CORD-II se trataran más articulaciones IFP, y además hubo una mayor proporción de las de gravedad elevada, que son más difíciles de tratar.
- En los pacientes que alcanzaron una reducción en la contractura de la articulación primaria seleccionada hasta 5° o menos, fue necesaria una media de 1,5 inyecciones en los dos ensayos.

### CORD I:

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

**Diseño:** Estudio 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.

Variable	CCH	Placebo	p	RAR	NNT
%pacientes con reducción de la contractura en todas las articulaciones primarias hasta ≤5°, 30 días tras la última inyección	130/203 64%	7/103 6.8%	<0.001	57.2% (50.1-64.6)	2 (1-2)
MF	102/133 76.7%	5/69 7.2%	<0.001	69.5% (58.1-81.5)	1 (1-2)
IFP	28/70 40%	2/34 5.9%	<0.001	34.1% (16.2-49)	3 (2-6)
Reacciones adversas					
Edema periférico	72.5%	3.8%	<0.001		
Contusión	51.0%	1.9%	<0.001		
Hemorragia s.i.	37.3%	3.8%	<0.001		
Dolor en s.i.	32.4%	4.8%	<0.001		
Dolor extremidad superior	30.9%	2.9%	<0.001		
Equimosis	25.0%	1.0%	<0.001		
Hinchazón s.i.	21.1%	3.8%	<0.001		
Prurito	10.8%	1.0%	<0.001		

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. Igual ocurrió 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.

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

**Diseño:** Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, fase III, doble ciego, controlado con placebo de 90 días, y una fase abierta de 9 meses.

**Tratamiento:**

Un ciclo de tratamiento: inyección+extensión del dedo+seguimiento 30 días. Cada cuerda podía ser sometida a 3 ciclos máximo. Si la primera articulación alcanzaba el objetivo en <3 meses, se podía tratar una segunda. Si ambas cumplían el criterio de eficacia con 1 ciclo cada una, podía tratarse una tercera.

Fase abierta: a criterio del investigador, hasta un máximo de 5 inyecciones más de colagenasa por paciente. Los pacientes susceptibles serían: los tratados con placebo, los que habían fracasado con <3 inyecciones de colagenasa y los pacientes con otras cuerdas que no habían sido inyectadas

**Resultados:**

Variable	CCH	Placebo	p	RAR	NNT
%pacientes con reducción de la contractura en todas las articulaciones primarias hasta ≤5°, 30 días tras la última inyección	20/45 44.4%	1/21 4.8%	<0.001	39.6% (22.5-56.8)	3 (2-5)
MF	13/20 65,0%	1/11 9.1%	0.003	55.9% (29.0-82.8)	2 (2-4)
IFP	7/25 28%	0/10 0%	0.069	28% (10.4-45.6)	-
RA fase doble ciego				Xiapex 12 m	
Edema periférico	77.8%	9.5%	<0.05	85.7%	
Contusión	73.3%	9.5%	<0.05	73%	
Hemorragia s.i.	42.2%	0%	<0.05	42.9%	
Dolor en s.i.	37.8%	9.5%	<0.05	44.4%	
Dolor extremidad superior	48.9%	9.5%	<0.05	54%	
Hinchazón s.i	35.6%	14.3%		36.5%	
Prurito	11.1%	0%		20.6%	

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.

**Resultados según gravedad fase ciego+fase abierta:**

Gravedad:	Todas articulaciones		Articulaciones MF		Articulaciones IFP	
	Baja	Alta	Baja	Alta	Baja	Alta
% cuerdas con reducción de la contractura hasta ≤5°,	67.1%	31.1%	70.5%	61.1%	62.1%	18.6%

- Las articulaciones con gravedad baja de la contractura basal respondieron mejor a la colagenasa que las cuerdas con gravedad elevada de la contractura basal, y esta diferencia es especialmente mayor y significativa si la articulación es IFP, donde hay baja respuesta si la gravedad es alta (62.1% vs 18.6%)
- Dado que el tiempo de evolución de la enfermedad es significativamente inferior en los pacientes con menor gravedad de la contractura basal, podría estar indicado un tratamiento más temprano para conseguir una mejor respuesta.
- El estudio indica que la puntuación del grado de satisfacción de los pacientes fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento con la colagenasa, a lo que se le otorga una relevancia importante por la repercusión negativa en la vida de los paciente. No obstante no aparecen descritos los valores alcanzados.
- No hay recurrencias a los 12 meses.

Además disponemos de un estudio adicional, aunque con menos pacientes:

**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  $0^\circ$  (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

	CCH N=23	Placebo N=12	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	P
<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% (21/23)</b>	0% (0/12)	91% (79.9-102.8%)	1 (1-1)	<0.001
Éxito Clínico con:					
1 inyección	70% (16/23)	0%	70%	1 (1-2)	<0.001
2 inyecciones	9% (2/6)	0%	9%		0.047
3 inyecciones	13% (3/4)	0%	13%		0.02
Media inyecciones: 1.4					
Éxito clínico para articulaciones primarias MCP >3 inyecciones	86% (12/14)	0% (0/7)	86%		0.222
Éxito clínico para articulaciones primarias IFP >3 inyecciones	100% (9/9)	0% (0/5)	100%		<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 ( 73%), 12/16 de las MCP (75%) y 10/14 de las IFP ( 71%) 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**.

#### Fase abierta

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.

## 6.- Seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos de Xiapex fueron reacciones locales en el lugar de inyección, como edema periférico (localizado en el lugar de inyección), contusión (incluida equimosis), hemorragia en la zona de inyección y dolor en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de inyección fueron muy frecuentes, presentándose en la gran mayoría de los pacientes, siendo mayoritariamente de intensidad leve a moderada y remitiendo generalmente en un plazo de 1-2 semanas después de la inyección. Se notificaron reacciones adversas graves de rotura de tendón (3 casos), tendinitis (1 caso), otras lesiones de ligamento (1 caso) y síndrome de dolor regional complejo (1 caso) relacionadas con el medicamento.

### Clasificación por órganos y sistemas y frecuencia

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones			Celulitis l.i.
Trastornos de la sangre y sist. linfático	Linfadenopatía	Dolor en ganglio linfático	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos			Desorientación, agitación, insomnio, irritabilidad, inquietud
Sistema nervioso		Parestesias, hipoestésias, sensaciones de ardor, mareo, cefalea	Dolor regional, temblor, síncope vasovagal, monoplejía
Trastornos oculares			Edema palpebral
Trastornos vasculares			Hematoma, hipotensión
T. Respiratorios			Disnea, hiperventilación
T. Gastrointestinales		Naúseas	Diarrea, Vómitos, dolor en abdomen superior
Piel	Prurito, equimosis	Ampolla con sangre, erupción, eritema, hiperhidrosis	Erupciones, eczemas, hinchazón, dolor, exfoliación, costra, tirantez
Musculoesqueléticos y tejido conjuntivo	Dolor en extremidad	Artralgia, hinchazón articular, mialgia	Masa axilar. Dolor en pared torácica, dolor de ingle, crepitación de articulaciones, rigidez, molestias y espasmos musculares, debilidad, dolor en cuello, hombro
Aparato reproductor			Dolor mamario a la palpación, hipertrofia mamaria
Trastornos generales	Edema periférico, hemorragia, dolor o hinchazón en el l.i., dolor a la palpación	Inflamación, eritema, prurito, calor o vesículas en el l.i., dolor axilar, inflamación, hinchazón	Hinchazón local, pirexia, dolor, molestia, fatiga, sensación de calor, enfermedad tipo gripal. En zona de inyección: anestesia, descamación, cambio de color, descamación, irritación, nódulos, reacción
Exploraciones complementarias			Nódulo linfático palpable, elevaciones ALY y AST, fiebre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Laceración cutánea	Ruptura tendinosa, lesión en ligamento, lesión de miembro, herida abierta, dehiscencia de herida

## 7.- Coste

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

El análisis del coste en este caso es más complejo, pues no comparamos dos fármacos, sino un fármaco frente a una intervención quirúrgica que lleva coste asociados (anestésista, enfermera, quirófano), un día de hospitalización y frecuentes vistas a consultas a curas y seguimiento. Además de estos aspectos, los efectos adversos del tratamiento podrían ser menores que los que pueden derivar de la cirugía y sus complicaciones. Al tener la mano disponible para su movimiento, la baja laboral sería por menos tiempo. Además, el ahorro de la intervención se derivaría en otras intervenciones disminuyendo así la lista de espera, no sólo de esta patología, si no de otras que requieran quirófano.

#### Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	CCH	Fasciectomy
Precio unitario (PVL+ IVA)	754€	- €
		1074* €
Coste asociados*	-	1230 €
Coste tratamiento **	1131 €	Aprox. 2300 €
<b>Coste global n=25-30</b>	<b>28.000-34.000 €</b>	<b>57.500-69.000 €</b>
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	<b>-29.500 a -35.000 €</b>	<b>57.500-69.000 €</b>

\*Los costes asociados se extraen del abstract de de Salas-Cansado M, comentado más abajo.

\*\* Para el coste del tratamiento se ha estimado una media de 1.5 inyecciones de CCH por cuerda.

### 7.2. Coste Eficacia Incremental (CEI). 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 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. 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 €
- Total: 2304 €

## 8.- Conclusiones

La enfermedad de Dupuytren es una enfermedad invalidante donde la cirugía (fasciectomy) 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 (fasciectomy) y cuando se produce una extensión o recurrencia de la enfermedad en muchos pacientes.

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**, frente al coste del fármaco se evitan los costes directos e indirectos asociados, disminuye la baja laboral del sistema y se aligera la lista de espera. Este es difícil de cuantificar, pero según un abstract disponible, supondría un ahorro de 1200 euros por intervención.

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 pacientes jóvenes en estadio inicial y con una sola cuerda, o en pacientes donde la comorbilidad asociada suponga un problema para el quirófano. El tratamiento se prevé para aproximadamente 25-30 pacientes, con seguimiento de su uso y reevaluación del mismo en 1 año.

## 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).
- Asensi R. Colagenasa de *Clostridium histolyticum* (Xiapex®). Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. HRU Carlos Haya. 26 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. JHS 2010 (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]