

*Documento PTR n.200 relativo a:*

**COLLAGENASI DI  
*CLOSTRIDIUM  
HYSTOLYTICUM***

*Novembre 2013*

**COLLAGENASI DI CLOSTRIDIUM HYSTOLYTICUM (XIAPEX®)****Indicazioni registrate**

trattamento della contrattura di Dupuytren in pazienti adulti con corda palpabile.

**ATC:** M09AB02

**Regime di fornitura:** OSP

**Classe di rimborsabilità:** H, Registro di monitoraggio AIFA: i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia.

**Procedura registrazione:** centralizzata europea

**Prezzo** (fonte Determina AIC, GU n.48 de 27-2-2013)

0,9 mg - polvere e solvente per soluzione iniettabile - uso intralesionale

Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 831,03

Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 1.371,53

**Payment by Result** (da Registro AIFA) in caso di fallimento terapeutico è rimborsato il 100% del costo della fiala utilizzata (corrispondente esclusivamente ad 1 ciclo di terapia).

**Innovazione terapeutica farmacologica:** **Potenziale** (elenco AIFA del 27/3/2013)

**Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate**

La Contrattura di Dupuytren (DC) è un disordine fibroproliferativo invalidante e spesso irreversibile che colpisce la superficie palmare delle mani, caratterizzata da un ingrossamento ed indurimento del collagene dell'aponeurosi palmare (il tessuto fibroso situato tra la pelle del palmo della mano e i tendini flessori - in giallo in figura 1). La DC è molto diffusa nella popolazione nord europea: la prevalenza tra i soggetti di razza bianca è tra il 3% ed il 6%. Colpisce in prevalenza il sesso maschile (il rapporto è di 10:1) e nel 17% dei casi si presenta nella forma bilaterale. La sua incidenza tende ad aumentare oltre i 50 anni. Nonostante la patologia sia conosciuta da quasi due secoli, la causa che la determina non è stata ancora chiarita. Diversi fattori sono stati ipotizzati: fattori genetici, metabolici, meccanici e farmacologici.

Le articolazioni più colpite dalla DC sono le metacarpo-falangea (MF), interfalangea prossimale (IFP) o entrambe. L'anulare e il mignolo sono più frequentemente interessati.

La sintomatologia della DC si manifesta in modo progressivo. Si presenta inizialmente con la presenza di piccoli noduli sottocutanei palpabili non particolarmente dolenti, per poi progredire con la comparsa di 'corde' aponeurotiche che convergono verso il centro del palmo della mano. Queste 'corde' sono anelastiche e, accorciandosi, progressivamente attraggono e flettono le dita determinando un grave deficit funzionale della mano, fino all'immobilità.

Il trattamento della malattia di Dupuytren dipende sostanzialmente dal quadro clinico al momento dell'osservazione. L'attuale standard terapeutico è la

chirurgia, che richiede spesso tempi di recupero prolungati (compresi fra 20 e 60 giorni), terapia fisica e applicazione di un tutore nelle ore notturne per almeno 3 mesi dopo l'intervento.

Gli interventi chirurgici per la DC non sono scevri da complicanze che si verificano in circa il 18% dei casi. Quelle più frequenti sono: danni alle strutture neurologiche, danni alle strutture vascolari, rigidità post-intervento, infezioni, sanguinamento, ematomi ecc.

L'efficacia di un intervento di tipo chirurgico dipende molto dalla tempistica con la quale si procede. È consigliabile ricorrere all'intervento chirurgico quando la deformità in flessione delle dita è tale da impedire uno svolgimento corretto delle attività, senza attendere però la cronicizzazione della rigidità articolare. Un test molto semplice, ma efficace, per stabilire quale sia il momento di intervenire è il cosiddetto test della tavola. Si è positivi al test quando non si è più in grado di appoggiare a piatto in modo completo il palmo della mano e la superficie palmare delle dita sulla superficie di una tavola.

La tipologia di intervento chirurgico più utilizzata è la aponeurectomia (detta anche fassectomia), distinta in selettiva o totale. Nell'aponeurectomia selettiva si procede asportando il solo tessuto patologico, mentre nell'aponeurectomia totale si interviene asportando l'intera aponeurosi palmare. L'aponeurectomia totale viene praticata molto raramente perché i rischi sono eccessivamente alti rispetto ai benefici.

Negli anni settanta si è diffusa la fasciotomia percutanea con un ago allo scopo di interrompere, senza asportarla, la corda patologica. Tale pratica, introdotta da reumatologi francesi, trova indicazione

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

nei casi più semplici con un risultato favorevole ma una incidenza maggiore di recidive rispetto alla chirurgia tradizionale.

Il tasso di recidiva conseguente alle procedure chirurgiche di aponeurectomia va dal 2% a 1,5 anni al 51% a 3 anni, aumenta per la fasciotomia percutanea con ago al 65% a circa 3 anni.

### Meccanismo d'azione

La corda di Dupuytren è composta principalmente da collagene interstiziale di tipo I e III. Le collagenasi sono proteinasi che idrolizzano i legami peptidici presenti nel collagene.

Xiapex® è costituito da una miscela di collagenasi di *Clostridium histolyticum* (CCH) di Classe I (AUX-I) e di Classe II (AUX-II) in un rapporto di massa ben definito. Le due classi di collagenasi hanno simili, ma complementari specificità di substrato. Entrambe le collagenasi tagliano in modo efficace il collagene interstiziale ma in siti differenti della molecola; inoltre, preferiscono una diversa conformazione (una a tripla elica e l'altra denaturata o troncata). Queste differenze determinano la capacità delle due classi enzimatiche di scomporre il collagene in modo complementare.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Gli studi principali che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco e su cui si è basata la registrazione della Collagenasi da *C. histolyticum* sono CORD-1<sup>1</sup> e CORD-2.<sup>2</sup> Sono due studi randomizzati controllati di Fase III, in doppio cieco verso placebo, della durata complessiva di 12 mesi, entrambi caratterizzati da prima fase in doppio cieco (3 mesi) e da una seconda fase di estensione in aperto (9 mesi). Tutti i pazienti che hanno completato la fase in doppio cieco sono stati arruolati nella estensione in aperto. I pazienti che necessitavano di un ulteriore trattamento perché durante la fase in doppio cieco non avevano ottenuto una riduzione della contrattura fino a  $\leq 5^\circ$  dall'estensione piena o avevano ricevuto meno di tre iniezioni o il placebo oppure presentavano altre corde trattabili, durante la fase di estensione potevano ricevere fino a cinque iniezioni di CCH, con un massimo di tre iniezioni per singola articolazione.

La popolazione del CORD-1 e del CORD-2 è stata stratificata in base al tipo di articolazione primaria interessata e alla severità del grado di contrattura ( $\leq 50^\circ$  o  $> 50^\circ$  per le articolazioni MF,  $\leq 40^\circ$  o  $> 40^\circ$  per le articolazioni IFP) e sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere una dose di CCH o placebo.

Nella corda che interessava l'articolazione primaria selezionata venivano somministrate fino a 3 iniezioni (nella fase in doppio cieco) o fino a 5 iniezioni (nella

fase in aperto) di CCH 0,58 mg o placebo, con un intervallo di 4 settimane. Se necessario, veniva effettuata una procedura di estensione del dito per facilitare la rottura della corda. Le visite di follow-up erano programmate al giorno 1, 7 e 30 dopo l'iniezione.

I Criteri d'inclusione degli studi prevedevano:

- una contrattura in flessione con corda palpabile in almeno un dito (diverso dal pollice) compresa tra 20 e 100 gradi in un'articolazione MF oppure compresa tra 20 e 80 gradi in un'articolazione IFP;
- positività al "test del tavolo" definita come l'incapacità di porre simultaneamente il/le dito/a interessato/e e il palmo della mano a contatto con la superficie di un tavolo.

Tutti gli studi hanno valutato come esito primario la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione della contrattura dell'articolazione primaria selezionata (MF o IFP) fino a 5 gradi rispetto all'estensione piena, circa 4 settimane dopo l'ultima iniezione.

### Risultati degli studi

La maggior parte dei soggetti arruolati nei due studi erano uomini, con età media di 63 anni, prevalentemente di razza bianca (CORD-1: americani, CORD-2: australiani).

In entrambi gli studi la CCH è risultata significativamente più efficace del placebo nel ridurre la contrattura dell'articolazione primaria a un valore compreso tra  $0^\circ$  e  $5^\circ$  rispetto all'estensione piena, 4 settimane dopo l'ultima iniezione (esito primario) (rispettivamente, 64% vs 6,8% dei pazienti nel CORD-1 e 44,4% vs 4,8% dei pazienti nel CORD-2). La differenza è risultata statisticamente significativa a favore di CCH in entrambi gli studi anche per quanto riguarda le singole articolazioni MF, mentre per quanto riguarda le IFP solo nel CORD-1 (vedi tabelle delle evidenze in Allegato). Il raggiungimento dell'endpoint primario è stato ottenuto in entrambi gli studi con un numero medio di iniezioni pari a 1,5 per ciascuna corda.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha ottenuto un miglioramento clinicamente rilevante (riduzione del grado di contrattura  $\geq 50\%$  rispetto al basale) con la CCH rispetto al placebo: rispettivamente 84,7% vs 11,7% dei pazienti in CORD-1 e 77,8% vs 14,3% in CORD-2. In entrambi gli studi la riduzione del grado di contrattura è stata  $> 70\%$  con la CCH vs da -8,6% a -13,6% con placebo. Il miglioramento del range di movimento rispetto al basale è stato significativamente maggiore con CCH rispetto al placebo.

Sia durante la fase in doppio cieco che durante l'estensione in aperto, è stata valutata la frequenza di recidiva della contrattura nelle articolazioni che hanno ottenuto un miglioramento clinico, definita come

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

aumento della contrattura articolare di almeno 20 gradi in presenza di corda palpabile. Il tasso di recidiva di contrattura ad un anno dopo l'ultima iniezione di CCH era pari al 3,7% mentre a due anni aumentava al 15,9% in presenza di corda palpabile e al 19,9% con o senza corda palpabile. Confrontando tali dati con quelli chirurgici precedentemente descritti si può osservare che la frequenza di recidive non è superiore a quella da aponeurectomia, ma appare più favorevole rispetto a quella riportata per la fasciotomia.

### Studio CORDLESS<sup>3</sup>

Si tratta di uno studio in aperto con una durata pianificata di 5 anni che aveva lo scopo di valutare il rischio di recidiva della contrattura nelle articolazioni trattate con la collagenasi da *C. histolyticum*. Lo studio ha arruolato 643 pazienti provenienti da 5 studi che ne avevano valutato l'efficacia e sicurezza della Collagenasi nel trattamento della malattia di Dupuytren (JOINT I e JOINT II studi in aperto non controllati, CORD-1 e relativa estensione, CORD-2). Lo studio è ancora in corso ma sono stati pubblicati i risultati relativi ai primi 3 anni in cui il tasso di recidiva complessivo è stato pari al 35%, ed è risultato minore nelle articolazioni MF che nelle IPF (27% vs 56%).

### Sicurezza

I risultati di sicurezza indicano che gli eventi avversi occorsi durante gli studi clinici sono stati per la maggior parte di gravità da lieve a moderata e in genere si sono risolti entro 8-10 giorni, senza bisogno di intervento.

Negli studi CORD-1 e CORD-2, la frequenza degli eventi avversi correlati al trattamento è stata complessivamente del 97,8% con la CCH e del 54% con placebo. Sono state riportate principalmente reazioni nel sito di iniezione, quali: edema periferico, contusione, emorragia e dolore ma anche linfadenopatia e dolore alle estremità.

L'incidenza degli eventi avversi gravi è stata < 1% in tutti gli studi. In particolare nel CORD-1 sono stati registrati 3 eventi avversi gravi correlati al trattamento con CCH, in due casi è stata segnalata la rottura del tendine ed in un caso una sindrome dolorosa

regionale complessa, mentre nel CORD-2 l'unico evento avverso grave segnalato è stato la lesione al legamento.

Va precisato che in letteratura (Krzieski et al., 2007) è stato descritto un caso di sindrome muscoloscheletrica dovuto al trattamento orale con inibitori delle metalloproteinasi della matrice (MMP) nell'osteoartrite del ginocchio. Poiché gli enzimi della CCH presentano un'omologia di sequenza con le metalloproteinasi di matrice umane e nei pazienti trattati con CCH sono stati rilevati anticorpi circolanti anti-AUX-I e anti-AUX-II, secondo EMA non è possibile escludere il rischio d'insorgenza di tale evento avverso in seguito a somministrazione di CCH.<sup>4</sup>

**Costo della terapia** *(elaborato con riferimento al prezzo ex factory indicato nella Determinazione AIFA o, in mancanza, al prezzo pubblicato su Farmadati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto)*

Confezione in commercio: un flaconcino contenente 0,9 mg di polvere + un flaconcino contenente 3 ml di solvente per soluzione iniettabile – uso intralesionale.

Prezzo ex factory (IVA esclusa) 831,03 €

Prezzo al pubblico (IVA inclusa) 1.371,53 €

La posologia è di 0,58 mg da iniettare nella corda palpabile.

Sono possibili somministrazioni successive alla prima, a distanza di 4 settimane l'una dall'altra fino ad un massimo di 3 per corda. Solo la prima somministrazione però è, secondo quanto disposto dall'AIFA, rimborsata dal SSN.

La confezione integra va conservata in frigorifero (2°C–8°C).

La scheda tecnica raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente dopo la ricostituzione. In caso contrario, una volta ricostituito, può essere conservato a temperatura ambiente (20°C–25°C) per un massimo di un'ora oppure in frigorifero per un massimo di 4 ore prima della somministrazione.

Il costo di 1 somministrazione (1 ciclo) equivale a quello di 1 flaconcino (831,03 €).

### CONCLUSIONI

Nei principali studi registrativi (CORD-1 e CORD-2) la collagenasi da *C. histolyticum* (CCH) si è dimostrata più efficace del placebo in termini di percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione della contrattura dell'articolazione primaria interessata dalla malattia di Dupuytren (raggiungimento di un angolo di flessione tra 0° e 5° rispetto alla estensione piena), 4 settimane dopo l'ultima iniezione (64% con CCH vs 6,8% con placebo nel CORD-1 e 44,4% vs 4,8% dei pazienti nel CORD-2). In media per raggiungere tale risultato si sono rese necessarie 1,5 somministrazioni di CCH. In base ai dati disponibili, derivanti dagli stessi studi, dai relativi follow up e da uno studio di follow up in aperto, il tasso di recidiva dall'ultima somministrazione di collagenasi è intorno al 20% a 2 anni e del 35% a 3 anni.

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento della collagenasi da *C. histolyticum* in PTR, per il trattamento farmacologico della malattia di Dupuytren in pazienti con corda palpabile senza infiltrazione del derma; nei pazienti con infiltrazione del derma l'intervento chirurgico è da considerare il trattamento di riferimento.

L'utilizzo del farmaco è riservato ai Centri di chirurgia della mano specificatamente individuati dalla Regione e prevede la compilazione della scheda di monitoraggio AIFA (nuova piattaforma web).

### BIBLIOGRAFIA

1. Hurst L et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. N Engl J Med 2009; 361:968-79.
2. Gilpin D et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum: A New Nonsurgical Treatment for Dupuytren's Disease. J Hand Surg 2010; 35A:2027-38.
3. Peimer CA et al. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS Study): 3-Year Data. J Hand Surg 2013; 38A:12-22.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Tabella delle evidenze

#### Collagenasi da *C. histolyticum* nella malattia di Dupuytren – Principali studi

	<b>CORD -1</b> RCT, n=308 ITT → 306 mITT	<b>CORD -2</b> RCT, n= 66 ITT
<b>P</b>	M: 79.5 % ,Età media: 62.7 anni, Razza bianca: 100% Malattia bilaterale: 38% Articolazione primaria: PIP=104, MP=202 <u>Criteri Inclusione:</u> contrattura in flessione compresa tra 20 e 100 gradi per MP oppure compresa tra da 20 e 80 gradi per PIP Gravità malattia: n.r.	M: 84.8 % , Età media: 63.8 anni, Razza bianca: 100% Malattia bilaterale: 51.5% Articolazione primaria: PIP=35, MP=31 <u>Criteri Inclusione:</u> contrattura in flessione compresa tra 20 e 100 gradi per MP oppure compresa tra da 20 e 80 gradi per PIP Gravità malattia: 54.5% moderata, 45.5% severa
<b>I</b>	0.58 mg di Collagenasi di clostridium histolyticum somministrata fino a 3 iniezioni (nella fase in doppio cieco) o fino a 5 iniezioni (nella fase in aperto) con un intervallo di 4 settimane	
	N=204; di cui 203 valutati	N=45
<b>C</b>	Placebo	
	N=104; di cui 103 valutati	N=21
<b>O</b>	<p><b>Outcome primario:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>riduzione della contrattura dell'articolazione primaria selezionata (MF o IFP) fino a raggiungere 0 o al max 5 gradi dell'estensione piena, 4 settimane dopo l'ultima iniezione (<i>successo clinico</i>)</li> </ul> <p><b>Outcomes secondari:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>riduzione ≥50% rispetto al basale del grado di contrattura (<i>miglioramento clinico</i>),</li> <li>tempo per il successo clinico</li> <li>variazione rispetto al basale del grado di contrattura,</li> <li>variazione rispetto al basale del range di movimento.</li> </ul>	
<b>T</b>	12 mesi - I° fase in doppio cieco: 3 mesi - II° fase di estensione in aperto: 9 mesi ( <b>Studio AUX-CC-858</b> )	12 mesi - I° fase in doppio cieco: 3 mesi - II° fase di estensione in aperto: 9 mesi

n.r.=non riportato

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Studi CORD-1 e CORD-2: Risultati di efficacia a 30 gg dopo ultima iniezione

OUTCOME	CORD -1		CORD -2	
	CCH N=203	Placebo N=103	CCH N=45	Placebo N=21
<p><b>PRIMARIO:</b> riduzione della contrattura dell'articolazione primaria fino a raggiungere 0° al max 5° dell'estensione piena, 4 settimane dopo l'ultima iniezione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MF + IFP</li> <li>- MF</li> <li>- IFP</li> </ul>	<p>130/203 (64%)<sup>§</sup></p>	<p>7/103 (6.8%)</p>	<p>20/45 (44.4%)<sup>§</sup></p>	<p>1/21 (4.8%)</p>
	<p>102/133 (76,7%)<sup>§</sup></p>	<p>6/59 (7.2%)</p>	<p>13/20 (65%)*</p>	<p>1/11 (9.1%)</p>
	<p>28/70 (40%)<sup>§</sup></p>	<p>2/34 (5.9%)</p>	<p>7/25 (28%)</p>	<p>0/10 (0%)</p>
N° medio di iniezioni richieste per ottenere il successo clinico	1,5	2,6	1,5	1,0
<p><b>SECONDARI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ miglioramento clinico (%)</li> <li>▪ tempo per il successo clinico (gg)</li> <li>▪ variazione rispetto al basale del grado di contrattura (%)</li> <li>▪ variazione rispetto al basale del range di movimento (°)</li> </ul>	<p>84,7%<sup>§</sup></p> <p>56</p> <p>-79,3%<sup>§</sup></p> <p>+36,7<sup>§</sup></p>	<p>11,7%</p> <p>NC</p> <p>-8.6%</p> <p>4,0</p>	<p>77,8%<sup>§</sup></p> <p>57</p> <p>-70,5%<sup>§</sup></p> <p>+35,4<sup>§</sup></p>	<p>14,3%</p> <p>NC</p> <p>-13,6%</p> <p>+7,6</p>

<sup>§</sup>  $p < 0,001$ ; \*  $p = 0,003$

In rosso i risultati statisticamente significativi

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Studi CORD-1 e CORD-2: Risultati di sicurezza

	CORD -1		CORD -2	
	CCH N=204	Placebo N=104	CCH N=45	Placebo N=21
Pz con ≥1 eventi avversi relativi al trattamento	197 (93,6%)	22 (21,2%)	45 (100%)	8 (38,1%)
Edema periferico	148 (72,5%) <sup>§</sup>	4 (3,8%)	35 (77,8%)*	2 (9,5%)
Contusione	104 (51%) <sup>§</sup>	2 (1,9%)	33 (73,3%)*	2 (9,5%)
Dolore nel sito d'iniezione	66 (32,4%) <sup>§</sup>	5 (4,8%)	17 (37,8%)*	2 (9,5%)
Dolore alle estremità	63 (30,9%) <sup>§</sup>	3 (2,9%)	22 (48,9%)*	2 (9,5%)
Emorragia nel sito d'iniezione	76 (37,3%) <sup>§</sup>	4 (3,8%)	19 (42,2%)*	0
Linfoadenopatia	20 (9,8%) <sup>§</sup>	0	11 (24,4%)*	0

<sup>§</sup> p<0,001; \* p<0,05

In rosso i risultati statistica