

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 février 2012

Le projet d'avis adopté par la commission le 16 novembre 2011
a fait l'objet d'une audition le 15 février 2012

L'avis définitif a été adopté par la commission le 29 février 2012

XIAPEX 0,9 mg, poudre et solvant pour solution injectable
1 flacon (CIP : 416 892.0)

Laboratoire PFIZER

Collagénase de Clostridium histolyticum

Code ATC : M09AB02

Liste I

Prescription réservée aux spécialistes et services de :

- chirurgie traumatologie orthopédique
- rhumatologie
- chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 28 février 2011

Motif de la demande : Inscription Sécurité sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Collagénase de *Clostridium histolyticum*.

XIAPEX se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée contenant, dans un rapport en masse de 1:1 environ, 2 enzymes collagénases : une collagénase de classe I (AUX-I) et une collagénase de classe II (AUX-II).

1.2. Originalité

XIAPEX est le premier traitement médicamenteux de la maladie de Dupuytren.

1.3. Indication

« Traitement de la maladie de Dupuytren chez les patients adultes ayant une corde palpable »

1.4. Posologie

« Xiapex® doit être administré par un médecin formé de façon appropriée à la bonne administration du produit et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Dupuytren.

La dose recommandée de Xiapex® est de 0,58 mg par injection dans une corde de Dupuytren palpable. Le volume de Xiapex® reconstitué à administrer dans la corde de Dupuytren diffère selon le type d'articulation traitée.

Environ 24 heures après l'injection, une procédure d'extension du doigt peut être réalisée, si nécessaire, pour faciliter la rupture de la corde. En l'absence de réponse satisfaisante, les procédures d'injection et d'extension du doigt peuvent être répétées après environ 4 semaines. Les procédures d'injection et d'extension du doigt peuvent être réalisées jusqu'à 3 fois par corde à intervalles d'environ 4 semaines. Il faut traiter une seule corde à la fois. Si la maladie a provoqué de multiples flessums, le traitement de chaque corde doit être entrepris dans un ordre séquentiel, qui sera déterminé par le médecin. Les études cliniques avec Xiapex® sont actuellement limitées à l'évaluation de 3 injections maximum par corde et 8 injections maximum au total.

Il est important que les patients retournent voir leur médecin le lendemain de l'injection pour examiner la main traitée et réaliser une procédure d'extension du doigt afin de rompre la corde si nécessaire.

Sujets âgés

Compte tenu de l'absence d'exposition systémique quantifiable de Xiapex®, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. De manière générale, aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Compte tenu de l'absence d'exposition systémique quantifiable, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Compte tenu de l'absence d'exposition systémique quantifiable, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

L'utilisation de Xiapex® n'est pas justifiée chez les enfants âgés de 0 à 18 ans pour le traitement de la maladie de Dupuytren. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

M : muscle et squelette
M09 : autres médicaments des désordres musculo-squelettiques
M09A : autres médicaments des désordres musculo-squelettiques
M09AB : enzymes
M09AB02 : collagénase Clostridium histolyticum

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas de médicament de la même classe pharmaco-thérapeutique

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas de médicament à même visée thérapeutique.

Le traitement de la maladie de Dupuytren est principalement chirurgical. Parmi les différentes techniques utilisées, la commission de la transparence a considéré que l'aponévrotomie percutanée à l'aiguille était le comparateur le plus pertinent compte tenu du fait qu'elle nécessite un geste médical proche de celui de l'injection de XIAPEX et qu'elle se situe au même stade de la stratégie thérapeutique.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de XIAPEX repose sur 5 études de phase III :

- 3 études en double aveugle versus placebo CORD I, CORD II et DUPY-303,
- une étude ouverte AUX-CC-854,
- une étude de suivi AUC-CC-860.

XIAPEX n'a été comparé ni à l'aponévrotomie à l'aiguille (considéré par la commission comme le comparateur le plus pertinent), ni à la chirurgie.

3.1.1. Etudes versus placebo

Les trois études cliniques de phase III CORD I, CORD II et DUPY-303 ont évalué l'efficacité et la tolérance de la collagénase XIAPEX versus placebo dans le traitement de la maladie de Dupuytren. Leurs méthodologies, critères d'inclusion et critère de jugement principal sont identiques.

Méthode : étude de phase III randomisée, double aveugle, ayant comparé XIAPEX au placebo pendant 90 jours, stratifiée sur le type d'articulation affectée par la corde de Dupuytren : métacarpo-phalangienne (MP) ou inter-phalangienne proximale (IPP) et la sévérité du flectum : $\leq$ ou $>50^\circ$ pour les MP et $\leq$ ou $>40^\circ$ pour les IPP.

Pour chaque patient, une articulation principale avec corde palpable a été choisie par l'investigateur. Il pouvait s'agir d'une MP ou d'une IPP. Chaque corde pouvait recevoir jusqu'à 3 injections, 2 injections devant être espacées de 30 jours. Chaque patient était revu 24h après chaque injection pour pratiquer, si besoin, une procédure d'extension manuelle afin de rompre la corde. Lorsque le traitement de la corde affectant l'articulation principale

était un succès (réduction de la contracture $\leq$ à 5° 30 jours après l'injection), une voire deux autres cordes affectant d'autres articulations pouvaient, à leur tour, être traitées.

Critères d'inclusion :

Patients âgés de plus de 18 ans atteints de maladie de Dupuytren avec :

- un flessum des doigts avec une corde palpable à au moins un des doigts (autre que le pouce), de 20 à 100° pour les articulations MP et 20 à 80° pour les IPP dans les études CORD I et CORD II. Pour l'étude DUPY-303, la flexion devait être de 20° ou plus,
- une corde palpable,
- un test de la table positif : impossibilité de poser en même temps sur une table les doigts et la face palmaire de la main.

Critère de jugement principal : pourcentage de patients ayant obtenu un succès clinique, c'est à dire une réduction du flessum à 5° ou moins pour l'articulation principale 30 jours après la dernière injection.

Critères de jugement secondaires

CORD I	CORD II	DUPY-303
amélioration clinique : réduction $\geq$ 50% du degré de référence du flessum 30 jours après la dernière injection.	amélioration clinique : réduction $\geq$ 50% du degré de référence du flessum 30 jours après la dernière injection.	variation moyenne du degré de flessum en % 30 jours après la dernière injection
variation moyenne du degré de flessum en %, 30 jours après la dernière injection	variation moyenne du degré de flessum en %, 30 jours après la dernière injection	variation de l'amplitude du mouvement 30 jours après la dernière injection
variation de l'amplitude du mouvement, 30 jours après la dernière injection	variation de l'amplitude du mouvement, 30 jours après la dernière injection	temps nécessaire pour obtenir un succès clinique
temps nécessaire pour obtenir un succès clinique	temps nécessaire pour obtenir un succès clinique	

Centres :

- CORD I : 16 centres aux USA,
- CORD II : 5 centres en Australie,
- DUPY-303 : 1 centre aux USA.

Résultats :

3.1.1.1. Etude CORD I (AUX-CC-857)

Les caractéristiques démographiques, cliniques, les antécédents et facteurs de risque des patients sont présentés ci-dessous pour la population en intention de traiter (ITT), n=308.

Caractéristiques, antécédents et facteurs de risque des patients, population en ITT			
	Xiapex N=204	Placebo N=104	Total N=308
Age (années), moyenne (ET)	62,3 (9,7)	63,3 (9,1)	62,7 (9,5)
Sexe, N (%)			
Masculin	171 (83,8)	74 (71,2)	245 (79,5)
Index total de flessum (°) ^a , moyenne (ET)	149,1 (127,6)	149,3 (111,4)	149,1 (122,2)
Main avec $\geq$ 1 flessum ^b , N (%)			
Gauche	54 (26,5)	28 (26,9)	82 (26,6)
Droite	69 (33,8)	40 (38,5)	109 (35,4)
Les deux	81 (39,7)	36 (34,6)	117 (38,0)

Caractéristiques, antécédents et facteurs de risque des patients, population en ITT			
	Xiapex N=204	Placebo N=104	Total N=308
Nombre moyen d'articulations contractées ^b par patient, moyenne (ET)	3,0 (2,2)	3,0 (2,1)	3,0 (2,2)
Antécédents familiaux de la maladie de Dupuytren, N (%)			
Oui	85 (41,7)	53 (51,0)	138 (44,8)
Antécédents d'exposition à des vibrations, N (%)			
Oui	26 (12,7)	11 (10,6)	37 (12,0)
Antécédents de traumatisme de la main, N (%)			
Oui	56 (27,5)	21 (20,2)	77 (25,0)
Antécédents, N (%)			
Coussinets dorsaux des phalanges	9 (4,4)	7 (6,7)	16 (5,2)
Maladie de La Peyronie	10 (4,9)	6 (5,8)	16 (5,2)
Maladie de Ledderhose	14 (6,9)	8 (7,7)	22 (7,1)
Diabète	13 (6,4)	7 (6,7)	20 (6,5)
Epilepsie	4 (2,0)	3 (2,9)	7 (2,3)
Consommation d'alcool, N (%)			
Oui	167 (81,9)	80 (76,9)	247 (80,2)
Précédent traitement de la maladie de Dupuytren, N (%)			
Aucun	125 (61,3)	54 (51,9)	179 (58,1)
Chirurgie	73 (35,8)	44 (42,3)	117 (38,0)
Physiothérapie	28 (13,7)	16 (15,4)	44 (14,3)
Injection	5 (2,5)	3 (2,9)	8 (2,6)
Autre	8 (3,9)	4 (3,8)	12 (3,9)
^a : somme de tous les degrés de flessums $\geq 20^\circ$ causé par une corde de Dupuytren pour les 16 articulations évaluées avant traitement ;			
^b : nombre d'articulations, avant traitement, avec un flessum $\geq 20^\circ$ due à une corde de Dupuytren.			

L'analyse en ITTm (intention de traiter modifiée) a porté sur 306 patients, 203 dans le groupe XIAPEX et 103 dans le groupe placebo. La population en ITTm était la population en ITT à laquelle ont été enlevés les patients pour lesquels aucune mesure à 30 jours après la première injection n'était disponible ou ceux dont le flessum initial était entre 0 et 5° à la sélection et un jour après le traitement (n=1 dans chaque groupe).

Le pourcentage de succès clinique dans le groupe XIAPEX 64% (130/203) a été significativement supérieur à celui du groupe placebo 6,8% (7/103), $p < 0,001$.

Le pourcentage de succès clinique a été :

- de 76,7% pour les cordes affectant les articulations MP et de 40% pour les IPP,
- de 88,9% pour les cordes provoquant un flessum de MP peu sévère ($\leq 50^\circ$) et de 57,7% pour les cordes provoquant un flessum de MP sévère ($> 50^\circ$),
- de 80,9% pour les cordes provoquant un flessum d'IPP peu sévère ($\leq 40^\circ$) et de 22,4% pour les cordes provoquant un flessum d'IPP sévère ($> 40^\circ$).

Le nombre moyen d'injections administrées pour obtenir le succès clinique a été de 1,7 pour le groupe XIAPEX et de 2,9 pour le groupe placebo.

Les résultats XIAPEX versus placebo pour les 4 critères secondaires d'évaluation portant sur le traitement de la corde affectant l'articulation principale sont présentés ci-dessous :

- amélioration clinique : 172/203 (84,7%) versus 12/103 (11,7%), $p < 0,001$,
- variation moyenne du degré de flessum en %, 30 jours après la dernière injection : 79,3% versus 8,6%, $p < 0,001$,
- variation de l'amplitude du mouvement, 30 jours après la dernière injection : 36,7° versus 4°, $p < 0,001$,
- temps nécessaire pour obtenir un succès clinique : médiane de 56 jours pour le groupe XIAPEX et non calculable pour le groupe placebo.

3.1.1.2. Etude CORD II (AUX-CC-859)

L'analyse en ITT a porté sur 66 patients, 45 dans le groupe XIAPEX et 21 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques démographiques, cliniques, les antécédents et facteurs de risque de ces patients sont présentés ci dessous.

Caractéristiques, antécédents et facteurs de risque des patients, population en ITT			
	Xiapex (N=45)	Placebo (N=21)	Total (N=66)
Age (années), moyenne (ET)	63,0 (7,8)	65,5 (11,1)	63,8 (9,0)
Sexe, N (%)			
Masculin	39 (86,7)	17 (81,0)	56 (84,8)
Index total du flessum ^a			
Moyenne (ET)	174,7 (107,2)	150,1 (84,0)	166,9 (100,4)
Main avec ≥ 1 flessum ^b , N (%)			
Gauche	12 (26,7)	5 (23,8)	17 (25,8)
Droite	11 (24,4)	4 (19,0)	15 (22,7)
Les deux	22 (48,9)	12 (57,1)	34 (51,5)
Nombre moyen d'articulations affectées ^b par patient			
Moyenne (ET)	3,4 (2,3)	3,0 (1,5)	3,3 (2,1)
Antécédents familiaux de la maladie de Dupuytren, N (%)			
Oui	22 (48,9)	9 (42,9)	31 (47,0)
Antécédents d'exposition à des vibrations, N (%)			
Oui	13 (28,9)	6 (28,6)	19 (28,8)
Antécédents de traumatisme de la main, N (%), Oui	12 (26,7)	4 (19,0)	16 (24,2)
Antécédents, N (%)			
Coussinets dorsaux des phalanges	0	0	0
Maladie de La Peyronie	1 (2,2)	1 (4,8)	2 (3,0)
Maladie de Ledderhose	0	0	0
Diabète	6 (13,3)	0	6 (9,1)
Epilepsie	2 (4,4)	0	2 (3,0)
Consommation d'alcool, Oui	43 (95,6)	19 (90,5)	62 (93,9)
Précédent traitement de la maladie de Dupuytren, N (%)			
Aucun	21 (46,7)	10 (47,6)	31 (47,0)
Chirurgie	24 (53,3)	11 (52,4)	35 (53,0)
Physiothérapie	4 (8,9)	1 (4,8)	5 (7,6)
Injection	0	0	0
Autre	0	0	0

^a : somme des degrés des flessums $\geq 20^\circ$ due à une corde de Dupuytren pour les 16 articulations évaluées avant traitement ;
^b : nombre d'articulations avec un flessum $\geq 20^\circ$ due à une corde de Dupuytren avant traitement.

Il y a eu davantage de succès clinique dans le groupe XIAPEX 20/45 que dans le groupe placebo 1/21, $p < 0,001$.

Le nombre moyen d'injections administrées pour atteindre le succès clinique pour l'articulation principale a été de 1,7 pour le groupe XIAPEX et de 2,8 pour le groupe placebo.

Après la dernière injection, le succès clinique a été :

- de 13/20 pour les pour les cordes affectant les articulations MP et de 7/25 pour les IPP.
- de 7/10 pour les cordes provoquant un flessum de MP peu sévère ($\leq 50^\circ$) et de 6/10 pour les cordes provoquant un flessum de MP sévère ($> 50^\circ$).
- de 2/5 pour les cordes provoquant un flessum d'IPP peu sévère ($\leq 40^\circ$) et de 5/20 pour les cordes provoquant un flessum d'IPP sévères ($> 40^\circ$).

Les résultats de XIAPEX versus placebo pour les 4 critères secondaires d'évaluation portant sur le traitement de la corde affectant l'articulation principale sont présentés ci-dessous :

- amélioration clinique : 35/45 versus 3/21, $p < 0,001$
- variation moyenne du degré de flessum en %, 30 jours après la dernière injection : 70,5% versus 13,6%, $p < 0,001$,
- variation de l'amplitude du mouvement, 30 jours après la dernière injection : $35,4^\circ$ versus $7,6^\circ$, $p < 0,001$,
- temps nécessaire pour obtenir un succès clinique : médiane de 57 jours pour le groupe XIAPEX versus non calculable pour le groupe placebo.

Parmi les patients chez lesquels le succès clinique n'a pas été obtenu 25% des MP et 48% des IPP n'avaient pas reçu les 3 injections prévues par le protocole.

3.1.1.3. Etude DUPY-303

L'analyse en ITT a porté sur 35 patients, 23 dans le groupe XIAPEX et 12 dans le groupe placebo. Le nombre de sujets nécessaires prévu était de 116 patients dont 68 cordes affectant une articulation principale MP et 48 IPP.

Les caractéristiques démographiques, cliniques, les antécédents et facteurs de risque de ces patients sont présentés ci dessous.

Caractéristiques, antécédents et facteurs de risque des patients – population en ITT			
	Xiapex (N=23)	Placebo (N=12)	Total (N=35)
Age (années) Moyenne (ET)	60,1 (7,6)	63,8 (10,0)	61,3 (8,5)
Sexe, N (%) Masculin	20 (87,0)	8 (66,7)	28 (80,0)
Antécédents, N (%)			
Antécédents familiaux de la maladie de Dupuytren	11 (47,8)	6 (50,0)	17 (48,6)
Traumatisme de la main	4 (17,4)	1 (8,3)	5 (14,3)
Coussinets dorsaux des phalanges	6 (26,1)	2 (16,7)	8 (22,9)
Maladie de La Peyronie	4 (17,4)	0	4 (11,4)
Maladie de Ledderhose	7 (30,4)	2 (16,7)	9 (25,7)
Diabète	3 (13,0)	0	3 (8,6)
Traitements précédents pour la maladie de Dupuytren, N (%)			
Chirurgie	10 (43,5)	5 (41,7)	15 (42,9)
Physiothérapie	4 (17,4)	3 (25,0)	7 (20,0)
Injection de stéroïde	1 (4,3)	0	1 (2,9)
Autre	2 (8,7)	3 (25,0)	5 (14,3)
Degré du flessum (en °) Moyenne (ET)	52,0 (13,38)	43,8 (10,90) ^b	-
^a : les valeurs du p correspondent à une analyse de variance avec le traitement comme facteur			
^b : p=0,077			

Il y a eu davantage de succès clinique dans le groupe XIAPEX 21/23 que dans le groupe placebo 0/12, $p < 0,001$.

Le nombre moyen d'injections pour obtenir un succès a été de 1,3 dans le groupe XIAPEX et non applicable dans le groupe placebo.

Le succès clinique a été de 12/14 pour les cordes affectant les articulations MP et de 0/7 pour les IPP.

Les résultats de XIAPEX versus placebo pour les 3 critères secondaires d'évaluation portant sur le traitement de la corde affectant l'articulation principale sont présentés ci-dessous :

- variation moyenne du degré de flessum en %, 30 jours après la dernière injection (95,6% versus 0, $p < 0,001$) ;
- variation de l'amplitude du mouvement, 30 jours après la dernière injection (150,4% versus 4,2%, $p < 0,001$) ;
- temps nécessaire pour obtenir un succès clinique : médiane de 8 jours versus non calculable pour le groupe placebo.

3.1.2. Etude ouverte AUX-CC-854

Méthode : étude de phase III, non comparative, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de XIAPEX pendant 9 mois. Il n'y avait pas de choix d'une articulation principale. Chaque corde de Dupuytren pouvait recevoir jusqu'à 3 injections, 2 injections devant être espacées de 30 jours avec un maximum de 5 injections par patient. Cette étude a été réalisée dans 20 centres en Australie et Europe.

Critères d'inclusion : patient ≥ 18 ans ayant un diagnostic de maladie de Dupuytren avec un flessum (20 à 100° pour les MP et 20 à 80° pour les IPP), une corde palpable et un test de la table positif.

Critère de jugement principal : pourcentage de patients ayant obtenu un succès clinique, c'est à dire une flexion à 5° ou moins pour l'articulation principale 30 jours après la dernière injection.

Critères de jugement secondaires :

- amélioration clinique : réduction $\geq 50\%$ du degré de référence du flessum 30 jours après la dernière injection,
- variation moyenne du degré de flessum en % 30 jours après la dernière injection,
- variation de l'amplitude du mouvement 30 jours après la dernière injection,
- temps nécessaire pour obtenir un succès clinique.

Résultats : l'analyse en ITT a porté sur 386 patients parmi lesquels 137 européens.

Le pourcentage de succès clinique avec XIAPEX a été de 58,4% (50,5% pour les patients européens) pour un total de 587 cordes traitées (214 en Europe). Le nombre moyen d'injections afin de parvenir à un succès était de 1,2.

Le succès clinique a été plus fréquent pour les cordes affectant les articulations MP 243/343 (70,8%) par rapport aux IPP 100/244 (41%).

Les résultats pour les 4 critères secondaires d'évaluation portant sur le traitement de la corde affectant l'articulation principale sont présentés ci-dessous :

- amélioration clinique : 463/587 (78,9%)
- variation moyenne du degré de flessum en % 30 jours après la dernière injection : 75,4%
- variation moyenne de l'amplitude du mouvement 30 jours après la dernière injection : $30,7^\circ$
- temps nécessaire pour obtenir un succès clinique : 48,4% des cordes traitées ont obtenu un succès clinique moins de 30 jours après la première injection

Huit récides (flessum $\geq 20^\circ$ et corde palpable) dont 5 sur une IPP ont été observées parmi les cordes traitées avec succès (n=343) soit 2,3% en 9 mois.

3.1.3. Etude de suivi AUX-CC-860 (rapport intermédiaire à 2 ans)

Méthode : étude de phase III, ouverte, évaluant l'efficacité, la tolérance et le taux de récidence après traitement de la maladie de Dupuytren par XIAPEX durant 5 ans. Les centres sont situés aux USA, en Australie et en Europe.

Critères d'inclusion : patient ayant reçu au moins 1 injection de XIAPEX dans une des études suivantes AUX-CC-854, AUX-CC-856 (étude de phase III non comparative), CORD I, AUX-CC-858 (extension en ouvert de CORD I) et CORD II et ayant eu au moins une mesure de flessum après traitement.

Critère de jugement principal : taux de récidence, la récidence étant définie comme une mesure de flessum $\geq 20^\circ$ avec corde palpable chez un patient ayant auparavant été traité avec succès par XIAPEX.

Résultats : l'analyse a porté sur 634 patients représentant 1065 cordes traitées dont 619 (449 MP + 170 IPP) avaient obtenu un succès clinique dans l'étude précédente.

Le taux de récidence à 1 an a été de 3,1%.

Le taux nominal cumulatif de récidence à 2 ans a été de 19,3% pour toutes les cordes traitées avec succès (119/618) dont 13,6% pour celles affectant les articulations MP (61/448) et

34,1% pour les IPP (58/170). Le taux de récurrence à 2 ans estimé par la méthode de Kaplan-Meier était de 24,1%.

Le taux nominal cumulatif de récurrence à 3 ans a été de 34,8% pour toutes les cordes traitées avec succès (217/623) dont 26,6% pour celles affectant les articulations MP (120/451) et 56,4% pour les IPP (97/172).

3.2. Tolérance

3.2.1. Tolérance dans les études cliniques

3.2.1.1. Etude CORD I

Dans la population en ITT, au cours des 90 jours de traitement, 97,1% (198/204) des patients ont eu un événement indésirable dans le groupe XIAPEX et 47,1% (49/104) dans le groupe placebo dont 96,6% (197/204) et 21,2% (22/104) reliés au traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants (XIAPEX versus placebo) :

- œdème périphérique : 72,5% vs 3,8%,
- contusion : 51% vs 1,9%,
- hémorragie au site d'injection : 37,3% vs 3,8%,
- douleur au site d'injection : 32,4% vs 4,8%,
- douleur aux extrémités : 30,9% vs 2,9%.

La majorité de ces effets indésirables sont apparus dès le jour de l'injection ou de la manipulation. Il n'a pas été observé d'augmentation de la durée ou de l'intensité des effets indésirables avec le nombre d'injections.

Les événements indésirables d'intensité sévère et « probablement » liés au traitement sont survenus chez 20/204 (9,8%) patients dans le groupe XIAPEX versus 2/104 (1,9%) dans le groupe placebo. Les plus fréquents ont été les suivants :

- œdème périphérique : 2% vs 0,
- douleur au site d'injection : 2% vs 0,
- douleur aux extrémités : 2% vs 0,
- hémorragie au site d'injection : 1,5% vs 0,
- contusion : 1% vs 0.

Trois effets indésirables graves ont été décrits (3/204 ; 1,5%) : 2 ruptures du tendon traité et 1 syndrome douloureux régional complexe (algodystrophie).

Plus de 80% des patients ont développé des anticorps anti-collagénases AUX-I et AUX-II 30 jours après la première injection de XIAPEX sans qu'aucun événement indésirable immuno-allergique systémique grave n'ait eu lieu.

3.2.1.2. Etude CORD II

Dans la population en ITT, durant 90 jours, 100% (45/45) des patients ont eu un événement indésirable dans le groupe XIAPEX et 57,1% (12/21) dans le groupe placebo dont 100% (45/45) et 38,1% (8/21) reliés au traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants (XIAPEX versus placebo) :

- œdème périphérique : 77,8% vs 9,5%,
- contusion : 73,3% vs 9,5%,
- douleur aux extrémités : 48,9% vs 9,5%,
- hémorragie au site d'injection : 42,2% vs 0,
- douleur au site d'injection : 37,8% vs 9,5%.

La majorité de ces effets indésirables sont apparus dès le jour de l'injection ou de la manipulation. Il n'a pas été observé d'augmentation de la durée ou de l'intensité des effets indésirables avec le nombre d'injections.

Cinq événements indésirables sévères ont été décrits avec une relation probable au traitement : blessure ligamentaire (n=1), douleur au site d'injection (n=1), douleur dans les extrémités (n=2) et contusion (n=1).

Un événement indésirable grave et probablement relié au traitement a été signalé parmi les 45 patients traités par XIAPEX (2,2%). Il s'agit d'une rupture de poulie en flexion de l'auriculaire gauche. Une poulie est un renforcement localisé de la gaine des tendons fléchisseurs qui permet le maintien du tendon contre l'os.

Environ 90% des patients ont développé des anticorps anti-collagénases AUX-I et AUX-II 30 jours après la première injection de XIAPEX sans qu'aucun événement indésirable immuno-allergique systémique grave n'ait eu lieu.

3.2.1.3. Etude DUPY-303

Dans la population en ITT, au cours des 90 jours de traitement, 100% (23/23) des patients ont eu un événement indésirable dans le groupe XIAPEX et 80% (12/15) dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants (XIAPEX versus placebo) :

- œdème périphérique : 100% vs 6,7%
- douleur au site d'injection : 100% vs 46,7%
- contusion : 52,2% vs 0
- phlyctène hémorragique : 43,5% vs 0
- lymphadénopathie : 43,5% vs 0

La majorité de ces effets indésirables sont apparus dès le jour de l'injection ou de la manipulation et n'augmentaient ni en durée ni en intensité à la 2^{ème} ou 3^{ème} injection.

Aucun événement indésirable grave et lié au traitement n'a été signalé.

3.2.1.4. Etude AUX-CC-854

Dans la population en ITT, 97,9% (378/386) des patients ont eu un événement indésirable après injection de XIAPEX dont 97,7% (377/386) reliés au traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants:

- œdème périphérique : 75,4%
- contusion : 64,8%
- douleur aux extrémités : 46,6%
- douleur au site d'injection : 34,7%
- hémorragie au site d'injection : 29%

La majorité de ces effets indésirables sont apparus dès le jour de l'injection ou de la manipulation. Il n'a pas été observé d'augmentation de la durée ou de l'intensité des effets indésirables avec le nombre d'injections.

Parmi les 39 patients ayant présenté au moins un événement indésirable grave, un cas de tendinite a été probablement relié au traitement (1/386 ; 0,3%).

Un décès par infarctus du myocarde est survenu lors de l'étude mais n'a pas été relié au traitement.

Environ 90% des patients ont développé des anticorps anti-collagénases AUX-I et AUX-II 30 jours après la première injection de XIAPEX sans qu'aucun événement indésirable immuno-allergique grave n'ait eu lieu.

3.2.1.5. Etude AUX-CC-860

Parmi les 643 patients suivis pendant 3 ans dans cette étude, 193 ont présenté un événement indésirable soit 30%. La plupart d'entre eux étaient légers ou modérés. Aucun n'a été relié au traitement. Trois patients (0,5%) sont décédés au cours du suivi, ces décès n'ont pas été reliés au traitement.

Les concentrations en anticorps anti AUX-I et AUX-II ont augmenté avec le nombre d'injections de XIAPEX avec un plateau après la 4^{ème} injection pour ensuite diminuer

progressivement ou se stabiliser. Chez les patients qui ont reçu une seule injection de XIAPEX, la concentration d'anticorps anti-collagénase est passée de 98,1% lors la première analyse positive à 82,6% la 2^{ème} année de suivi puis à 81,2% la troisième année.

Chez ceux ayant reçu deux injections, la concentration d'anticorps anti-collagénase est passée de 99,2% lors de la première analyse positive à 96% la 2^{ème} année de suivi puis à 98,2% la troisième année.

Pour les patients ayant reçu plus de 2 injections, le pourcentage d'anticorps est resté constant au cours du suivi (100%).¹

3.2.2. Données de pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance disponibles (4 PSUR) couvrant la période du 02 février 2010 au 02 février 2011 n'ont pas mis en évidence de signal particulier.

Un plan de gestion de risque (PGR) européen a été mis en place. Il concerne les risques avérés ou potentiels du traitement par XIAPEX. Les risques avérés sont : réactions locales, immunitaires, lésions cutanées, rupture ou atteinte tendineuse ou ligamentaire. Les risques potentiels sont : saignement au site d'injection chez les patients avec troubles de la coagulation ou sous anti-coagulant, réactions croisées avec les métallo-protéinases endogènes, erreurs médicamenteuses, anaphylaxie et hypersensibilité systémique. Le PGR comprend :

- le plan de pharmacovigilance avec la pharmacovigilance de routine et une étude de suivi de 5 ans. L'étude AUX-CC-860 est actuellement en cours et son but est d'évaluer le taux de récurrence, la progression de la maladie sur les cordes non traitées ou n'ayant pas été traitées avec succès et la tolérance à long terme. Une autre étude a été demandée pour évaluer l'inhibition des protéines humaines par les anticorps neutralisants anti-collagénases AUX I et AUX II chez des patients ayant reçu plusieurs injections de XIAPEX.
- Le plan de minimisation des risques avec la formation des médecins habilités à utiliser XIAPEX et 3 autres études cliniques. L'étude B1531003 comparera l'efficacité de XIAPEX, la fasciectomy et la fasciotomie pendant 5 ans. Les études AUX-CC-862 et AUX-CC-863 évalueront l'efficacité et la tolérance de XIAPEX dans le traitement de la récurrence de la maladie de Dupuytren après un premier traitement par XIAPEX.

3.3. Conclusion

L'évaluation de XIAPEX chez des patients atteints de la maladie de Dupuytren repose principalement sur 5 études dont 3 en double aveugle versus placebo et 2 non comparatives.

Les 3 études CORD I, CORD II et DUPY-303, randomisées, en double aveugle, versus placebo ont démontré la supériorité de XIAPEX par rapport au placebo sur le taux de succès dans le traitement de la corde affectant l'articulation principale (critère d'évaluation principal). Ces taux étaient de 64% avec XIAPEX vs 6,8% avec placebo dans l'étude CORD I, 20/45 vs 1/21 dans CORD II et 21/23 vs 0/12 dans DUPY-303.

Dans les études principales CORD I et II, la majorité des patients inclus (72%) avaient un score de Tubiana de stade I ou II (correspondant à des stades peu avancés) : 46 patients avaient un score de Tubiana I (flexum global entre 0° et 45°), 64 un score II (flexum global entre 45° et 90°), 29 un score III (flexum global entre 90° et 135°) et 14 un score IV (flexum global de plus de 135°). L'atteinte du pouce n'a pas été incluse dans ces études.

XIAPEX n'a pas été comparé aux traitements habituellement utilisés dans la prise en charge de la maladie de Dupuytren (aponévrotomie à l'aiguille et chirurgie).

¹ Source rapport d'étude interne du laboratoire

Parmi les 2 études non comparatives, l'une (AUX-CC-854) comportait des centres en Europe et a eu un taux de succès après 9 mois de traitement de 58,4% pour l'ensemble des patients inclus et de 50,5% pour les patients européens. L'autre étude (AUX-CC-860), en cours, évalue pendant 5 ans la récurrence de la maladie après traitement par XIAPEX chez des patients auparavant inclus dans l'une des 5 études de phase III. L'analyse intermédiaire montre un taux de récurrence de 3,1% à 1 an, de 19,3% à 2 ans pour toutes les cordes traitées avec succès dont 13,6% pour les cordes affectant les articulations MP (61/448) et 34,1% pour les IPP (58/170) et de 34,8% à 3 ans pour toutes les cordes traitées avec succès (217/623) dont 26,6% pour celles affectant les articulations MP (120/451) et 56,4% pour les IPP (97/172).

Entre 97% et 100% des patients ayant reçu au moins une injection de XIAPEX ont eu un effet indésirable. Ces effets, le plus souvent locaux, légers ou modérés, étaient : œdème périphérique, contusion, hémorragie au site d'injection, douleur au site d'injection et douleur aux extrémités. Les effets indésirables graves suivants ont été aussi observés : 3 ruptures tendineuses, 1 rupture de poulie, 1 tendinite et 1 syndrome douloureux complexe.

La plupart des patients ont développé des anticorps anti collagénases AUX-I et AUX-II dans les 30 jours suivant la première injection. Aucune réaction immuno-allergique systémique grave n'a été observée dans ces études, mais des réactions locales de nature immuno-allergique (prurit, ganglion lymphatique douloureux, lymphadénopathie, érythème, douleur axillaire, prurit au site d'injection, œdème périphérique) ont été décrites chez 5 à 45% des patients. Bien que les données de suivi à 3 ans n'aient pas mis en évidence de manifestation clinique liée à la présence d'anticorps anti collagénases après injection de XIAPEX, les conséquences immunologiques doivent être étudiées à plus long terme, en particulier chez les patients ayant reçu 2 injections ou plus de XIAPEX.

Au total, XIAPEX, traitement médical de la maladie de Dupuytren, est supérieur au placebo pour les patients ayant un fessum et une corde palpable mais n'a pas été comparé aux traitements habituels, l'aponévrotomie à l'aiguille et la chirurgie. Le taux de récurrence a été évalué à 19,3% à 2 ans et à 34,8% à 3 ans (dont 56,4% pour les articulations IPP) dans une seule étude et son évolution à plus long terme est inconnue.

L'aponévrotomie à l'aiguille, technique peu invasive, dont le geste médical est proche de celle de l'injection de XIAPEX, est considéré par la commission comme étant le comparateur le plus pertinent.

Compte tenu de l'hétérogénéité des critères retenus pour définir la récurrence dans les études publiées ayant évalué l'efficacité des différentes techniques de prise en charge de la maladie de Dupuytren, il est difficile d'effectuer une comparaison indirecte. A titre indicatif, il est estimé que le taux de récurrence après l'aponévrotomie à l'aiguille est de 60% à 3 ans², et de 50% à 5 ans³.

² S M Crean et al. The efficacy and safety of fasciectomy and fasciotomy for Dupuytren's contracture in European patients: a structured review of published studies. J Hand Surg Eur. Vol 7 march 2011.

³ Badois FJ, Lermusiaux JL, Massé C, Kuntz D. Non-surgical treatment of Dupuytren disease using needle fasciotomy. Rev Rhum Ed Fr. 1993 Nov 30;60(11):808-13.

4 DONNEES COMPLEMENTAIRES

XIAPEX est actuellement pris en charge par l'assurance maladie en Allemagne dans l'attente de l'avis définitif du comité fédéral suite à l'évaluation de l'IQWIG du 1^{er} février 2012, au Royaume Uni, en Espagne, en Autriche, en Irlande, au Danemark, Finlande, Norvège et Suède.

Evaluations du NICE relatives à la maladie de Dupuytren :

Le NICE dans son rapport d'évaluation de 2004⁴, sur la base des données de tolérance et d'efficacité disponibles, a considéré que l'aponévrotomie à l'aiguille était une technique validée dans la prise en charge de la maladie de Dupuytren. Le taux de récurrence était d'environ 50% à 3-5 ans et semblait dépendant de la sévérité de la maladie. Certaines données suggéraient que les patients ayant une maladie moins sévère et/ou une atteinte métacarpo-phalangienne bénéficiaient davantage de cette technique.

Aucune évaluation du XIAPEX par le NICE n'est disponible.

Evaluation par l'IQWIG

L'IQWIG a conclu qu'aucun bénéfice ajouté n'avait été démontré pour le XIAPEX dans la maladie de Dupuytren. Cette conclusion a été justifiée par le manque de données pertinentes dans le dossier fourni par PFIZER notamment l'absence de données comparatives aux thérapies choisies par le comité fédéral conjoint (GBA) associant les fédérations de médecins, des caisses d'assurance maladie et des hôpitaux.

L'IQWIG a considéré que le comparateur approprié de XIAPEX différait selon la sévérité de l'atteinte fonctionnelle des doigts et de la main.

Ainsi, les stratégies thérapeutiques alternatives suivantes ont été considérées selon le stade de la maladie (défini selon la classification de Tubiana qui mesure la rétraction globale des doigts) :

- en l'absence de contracture (stade 0), l'alternative considérée était « pas de traitement »
- pour les stades I (flexum global entre 0° et 45°) et II (flexum global entre 45° et 90°), l'aponévrotomie à l'aiguille était le traitement de comparaison
- pour les stades III (flexum global entre 90° et 135°) et IV (flexum global de plus de 135°), le traitement de comparaison était chirurgical la fasciectomy partielle. en cas de contre-indication de la fasciectomy partielle, l'aponévrotomie à l'aiguille pouvait être considérée comme le traitement de comparaison.

Pour les patients âgés, quand l'option chirurgicale n'est pas envisageable, on peut avoir recours à l'aponévrotomie à l'aiguille.

Le choix du laboratoire de considérer la technique chirurgicale de « fasciectomy partielle » comme unique comparateur de XIAPEX dans son dossier a été considéré comme insuffisamment justifié. Dans tous les cas, aucune étude comparant XIAPEX aux différentes alternatives n'a été versée au dossier. Seule une comparaison indirecte qui n'a pas été jugée recevable a été fournie.

La décision définitive sera rendue en avril-mai 2012.

⁴ NICE. Needle fasciotomy for Dupuytren's contracture - February 2004.

Données de remboursement de l'assurance maladie relative aux actes d'aponévrotomie à l'aiguille et de chirurgie dans la maladie de Dupuytren (2010)

	Libéral	Consultations externes hôpital public	GHS (hospitalisation en hôpital public)	GHS (hospitalisation en hôpital privé)	TOTAL
Aponévrotomie à l'aiguille = code MJPB 001 Fasciotomie, Aponévrotomie palmaire, par voie transcutanée	3422	2228	438	527	6615
Chirurgie = code MJFA 006 Fasciectomie (Aponévrectomie) palmodigitale sur un rayon de la main, par abord direct	244	9	2062	6194	8509
Chirurgie = code MJFA 010 Fasciectomie (Aponévrectomie) palmodigitale sur plusieurs rayons de la main, par abord direct	125	5	1862	6128	8120
Chirurgie = code MJPA 005 Fasciotomie (Aponévrotomie) palmaire, par abord direct	104	16	483	1057	1660

Les actes d'aponévrotomie à l'aiguille représentent 26,6% des actes de prise en charge de la maladie de Dupuytren et la chirurgie 73,4%.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

La maladie de Dupuytren est une pathologie qui, lorsqu'elle est évoluée, peut entraîner un handicap fonctionnel important de la main.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Les effets indésirables faisant suite au traitement par XIAPEX sont très fréquents. Ils ne sont, pour la plupart, pas sévères, cependant des effets indésirables graves sont survenus : ruptures tendineuses, rupture de poulie, tendinite et syndrome douloureux complexe.

Il existe des incertitudes sur le taux de récurrence à long terme : il était de 3 % à 1 an et de 19,3% à 2 ans et de 34,8% à 3 ans dans la seule étude de suivi actuellement en cours. Il existe aussi des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment en raison de l'apparition, quasi-constante après 2 injections, d'anticorps anti-collagénase. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication ne peut être précisé.

Intérêt de santé publique :

La maladie de Dupuytren est une pathologie fréquente, souvent irréversible, progressive et bilatérale, pouvant entraîner un handicap fonctionnel de la main important. La prévalence de cette pathologie varie, selon les populations étudiées et les méthodes de collectes de données utilisées, entre 0,2% et 56%⁵. Le fardeau de l'ensemble des troubles musculo-squelettiques, regroupant de nombreuses pathologies, peut être considéré comme important (environ 300 000 DALYs) ; celui de l'indication de XIAPEX, dans la maladie de Dupuytren chez les patients adultes ayant une corde palpable, peut être considéré comme faible.

La prise en charge de la maladie de Dupuytren ne représente pas un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles versus placebo, un impact faible de XIAPEX sur la morbidité peut être attendu. Toutefois, la transposabilité des résultats des essais cliniques est discutable, notamment au regard des conséquences immunologiques potentielles à long terme liées au développement quasi-systématique d'anticorps anti collagénases AUX-I et AUX-II chez les patients traités, de l'absence de données comparatives versus l'aponévrotomie à l'aiguille et les autres traitements chirurgicaux et de l'absence de données sur la fréquence des récurrences à moyen et long termes.

Du fait, en particulier, du taux non négligeable de récurrence, de l'impossibilité de traiter plusieurs cordes simultanément et de la nécessité d'une consultation le lendemain du traitement, XIAPEX pourrait présenter un impact négatif sur l'organisation du système de soins.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour XIAPEX dans le traitement de la maladie de Dupuytren.

Il existe des alternatives thérapeutiques auxquelles XIAPEX ne s'est pas comparé : aponévrotomie à l'aiguille, multiaponévrotomie (traitement simultané de plusieurs cordes), fasciectomy limitée, dermofasciectomy, fasciectomy totale.

En France, la technique de l'aponévrotomie à l'aiguille est bien établie. Elle est pratiquée par les chirurgiens orthopédistes et rhumatologues formés à cette technique. Elle permet un traitement simultané d'une ou plusieurs cordes de Dupuytren en ambulatoire (bloc opératoire

⁵ Hindocha S et al. Epidemiological evaluation of Dupuytren's disease incidence and prevalence rates in relation to etiology. Hand (N Y) 2009;4: 256-269.

ou cabinet de ville) avec reprise immédiate des activités et sans consultation à 24 h du geste. Les complications sont rares et toujours mineures.

Il n'est pas possible de traiter plusieurs cordes de Dupuytren par XIAPEX de façon simultanée puisque 2 injections doivent être séparées de 4 semaines avec un maximum de 3 injections par corde et 8 par patient. Le traitement par XIAPEX nécessite une consultation supplémentaire à 24h pour réaliser si besoin une manœuvre d'extension. De plus, contrairement à l'aponévrotomie à l'aiguille, le recul en termes de tolérance et de récurrence est limité à 3 ans pour XIAPEX.

Au total, en l'absence de comparaison de XIAPEX à l'aponévrotomie à l'aiguille (comparateur le plus pertinent en France) ou à la chirurgie, il n'est pas possible de situer la place de ce médicament dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Dupuytren.

Compte tenu de :

- l'absence de comparaison du XIAPEX à une technique pertinente (aponévrotomie à l'aiguille, chirurgie) ;
- du pourcentage élevé d'effets indésirables ;
- des incertitudes sur sa tolérance à long terme liée à l'apparition, quasi-constante après 2 injections, d'anticorps anti-collagénase ;
- des incertitudes qui persistent encore sur le taux de récurrence à long terme ;
- de l'éventuel impact négatif de XIAPEX sur l'organisation du système de soins (protocole d'administration) ;

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, le service médical rendu par cette spécialité **est insuffisant** au regard des thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

Elle souhaite réévaluer ce produit à la lumière de nouvelles données susceptibles de lui être fournies.

5.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.