

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum

20 augustus 2012

Ons kenmerk

ZA/2012090323

Behandeld door

M. van der Graaff

Doorkiesnummer

(020) 797 88 92

Onderwerp

Collagenase *clostridium histolyticum* (Xiapex®) is geen stand van de wetenschap en praktijk als behandeling voor de ziekte van Dupuytren

Geachte mevrouw Schippers,

Met deze brief informeren wij u over de conclusie van het CVZ dat collagenase *clostridium histolyticum* (Xiapex®), als behandeling voor de ziekte van Dupuytren, niet valt onder de dekking van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Tevens is aan deze brief het farmacotherapeutisch rapport zoals is vastgesteld door de CFH toegevoegd.

Ter toelichting hierbij het volgende.

### **Marktregistratie**

Sinds kort is het product collagenase *clostridium histolyticum* van de firma Pfizer geregistreerd als behandeling voor de ziekten van Dupuytren. Bij deze aandoening gaan één of meerdere vingers krom staan door verdikking van het weefsel in en rond de pezen. De in Nederland meest toegepaste behandeling is een al dan niet invasieve operatie. Collagenase *clostridium histolyticum* biedt een alternatief, namelijk de insputing met het enzym collagenase, waardoor de verdikking geheel of gedeeltelijk wordt opgelost.

### **Aanvraag opname beleidsregel NZa**

De registratiehouder heeft in het derde kwartaal van 2011 een dossier ingediend met als doel opname te realiseren op de toen nog van kracht zijnde Beleidsregel Dure geneesmiddelen van de NZa. Deze beleidsregel is echter per 1 januari 2012 komen te vervallen. Per genoemde datum geschiedt de bijzondere bekostiging van geneesmiddelen als onderdeel van medisch-specialistische zorg niet meer op grond van de Beleidsregels dure en weesgeneesmiddelen, maar door middel van een zogenoemde add-on. De NZa heeft op basis van een door CVZ opgestelde kostenprognose besloten een add-on tarief voor collagenase *clostridium histolyticum* vast te stellen.

### **Duiding resp. standpunt CVZ op basis van advies CFH**

Zoals u weet, betekent de registratie van een geneesmiddel door de EMA niet dat het product ook automatisch onderdeel is van het verzekerde pakket van de Zvw. Dat is pas het geval wanneer het geneesmiddel ofwel is opgenomen in het GVS ofwel voldoet aan de eisen die gelden voor geneeskundige zorg conform het Besluit zorgverzekering (Bzv).

Collagenase *clostridium histolyticum* is een intramuraal product, ofwel een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een specialistische behandeling. De procedure voor opname in het GVS is daarom niet van toepassing. De vraag die in dit geval speelt is of collagenase *clostridium histolyticum* valt onder de open omschrijving van art. 2.4 van het Bzv. Het draait dan om de vraag of het middel zorg betreft zoals medisch-specialisten plegen te bieden en of de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het CVZ beantwoordt deze vragen door middel van een duiding resp. standpuntbepaling.<sup>1</sup> De pre-advisering door de Advies Commissie Pakket is bij duidingen niet aan de orde: pre-advisering aan de RvB van het CVZ verloopt bij duidingen via de Duidingscommissie of – indien het om geneesmiddelen gaat – via de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH).

In het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk van 5 november 2007 (Diemen 2007: publicatienr. 254) hebben we uiteengezet op welke wijze we beoordelen of een interventie voldoet aan het wettelijke criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. In dat rapport staat onder meer: “De te beoordelen interventie dient gelijkwaardig te zijn aan, of meerwaarde te hebben ten opzichte van de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling”. Daarnaast staat in het rapport: “Als gegevens over effectiviteit op lange(re) termijn van een bepaalde interventie (nog) ontbreken of slechts in zeer beperkte mate aanwezig zijn, zal in de regel de conclusie zijn dat er in verband daarmee geen sprake is van een tenminste gelijkwaardige interventie in vergelijking met de standaardbehandeling”.

De CFH is tot het oordeel gekomen dat het niet goed mogelijk was om een vergelijking te trekken tussen de in Nederland gebruikelijke operatietechnieken en de behandeling met collagenase *clostridium histolyticum*. Naast de afwezigheid van rechtstreeks vergelijkend onderzoek en de onmogelijkheid een degelijke indirecte vergelijking te maken, waren voor de behandeling met collagenase *clostridium histolyticum* bovendien nauwelijks lange termijn resultaten beschikbaar. Mede hierom besloot de CFH tot het afgeven van het oordeel dat collagenase *clostridium histolyticum* niet voldoet aan de eisen van ‘de stand van de wetenschap en praktijk’, in dit geval gebaseerd op een gebrek aan relevante onderzoeksgegevens.

Het CVZ heeft het oordeel, de onderbouwing en het advies van de CFH overgenomen en is op basis hiervan tot de conclusie gekomen dat collagenase *clostridium histolyticum* niet voldoet aan “de stand van de wetenschap en praktijk”.

### **Gevolgen van het standpunt van CVZ**

Collagenase *clostridium histolyticum* behoort door het standpunt van het CVZ vanaf dit moment niet meer tot het verzekerde pakket. Dit heeft impliciet directe gevolgen voor de polissen van de zorgverzekeraars. Medisch-specialistische zorg die valt onder dekking van het basispakket is in de polissen open omschreven. Door het CVZ uitgebrachte standpunten zijn expliciete uitspraken over de inhoud van het basispakket, waardoor aanpassing van de polissen door de zorgverzekeraars niet nodig is.

De NZa stelt de prestatiebeschrijvingen voor medisch-specialistische zorg en de dure geneesmiddelen vast en heeft aan collagenase *clostridium histolyticum* een add-on toegekend. Het is voor de uitvoering door zorgverzekeraars en in de onderhandelingen tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders relevant te weten dat deze add-on geen

---

<sup>1</sup> Het CVZ heeft op grond van artikel 64 van de Zvw tot taak om de eenduidige uitleg van de aard, inhoud en omvang van de prestaties, bedoeld in artikel 11 van de Zvw te bevorderen. Op verzoek van partijen of op eigen initiatief beoordeelt het CVZ op basis van dat artikel of zorg tot de te verzekeren prestaties van de Zvw behoort. Een belangrijk toetspunt is het in artikel 2.1 lid 2 Bzv opgenomen criterium de stand van de wetenschap en praktijk.

verzekerde zorg is. Deze zorg mag namelijk niet ten laste van de vereveningsbijdrage worden gebracht. Wij brengen daarom de NZa op de hoogte van dit standpunt in verband met diens toezichtsfunctie. De NZa kan bij zijn controlerende werkzaamheden hier rekening mee houden.

Het standpunt van het CVZ is voor de praktijk richtinggevend. Tegen dit standpunt staat geen bestuursrechtelijk beroep open. De uitvoering geschiedt door de zorgverzekeraar ter uitvoering van zijn privaatrechtelijke polis.

In artikel 2.1 lid 5 Besluit zorgverzekering is nog de mogelijkheid voor voorwaardelijke toelating gecreëerd voor geneesmiddelen die bestaande behandelingen vervangen, maar (nog) niet voldoen aan de wettelijk gestelde eisen. De procedure om tot een selectie van onderwerpen te komen heeft het CVZ onlangs vastgesteld. Deze procedure geldt ook voor specialistische geneesmiddelen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
Voorzitter Raad van Bestuur

Cc

Zorgverzekeraars Nederland t.a.v. drs. A.J. Lamping  
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, t.a.v. dr. H.J.M. Kemna  
Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie, t.a.v. drs. R. Feitz, plastisch chirurg  
Nederlandse Vereniging van Handchirurgie, t.a.v. dr. J.H. Coert, plastisch chirurg  
Pfizer, t.a.v. de heer R. van Aperen  
NZa, t.a.v. mevr. drs. M. A. Overgaag-van Hemert  
Nefarma, t.a.v. dr. J.J. Oltvoort  
ZonMw, t.a.v. mevr. drs. M. Snijders

## Farmacotherapeutisch rapport collagenase *clostridium histolyticum* (Xiapex®) bij de indicatie 'behandeling contractuur van Dupuytren met palpabele streng'

5

**Geneesmiddel.** Collagenase *clostridium histolyticum* poeder voor injectievloeistof 0,9 mg; met solvens 3 ml.

**Geregistreerde indicatie.** Behandeling van een contractuur van Dupuytren bij volwassenen met een palpabele streng.

10

**Dosering.** De aanbevolen dosering is 0,58 mg collagenase *clostridium histolyticum*, opgelost in het bijgeleverde oplosmiddel, per intralaesionale injectie in een palpabele streng. Er mag één streng per keer behandeld worden. Met tussenpozen van ongeveer 4 weken kan tot maximaal 3 keer per streng een injectie worden toegediend met een maximum van 8 injecties in totaal. Per patiënt is per gewricht gemiddeld 1,08 injectie nodig tot klinisch succes is bereikt. De meeste patiënten hebben meerdere aangedane gewrichten, waardoor er gemiddeld twee injecties per

15

**Werkingsmechanisme.** Enzymatische disruptie van interstitieel collageen, bij injectie in een streng aangetast door de ziekte van (Morbus) Dupuytren. De werkzame stoffen van collagenase *clostridium histolyticum* betreffen een mengsel van twee collagenasesoorten die een soortgelijke maar aanvullende substraatspecificiteit hebben. Ze grijpen aan op verschillende

20

**Bijzonderheden.** Collagenase is de eerst beschikbare farmacotherapeutische behandeling van de ziekte van Dupuytren. Tot nu toe worden alleen verschillende soorten chirurgische technieken toegepast ter behandeling van de aandoening. Collagenase dient toegediend te worden door een arts die voldoende getraind is in de toediening van het product en ervaring heeft met diagnose en behandeling van M. Dupuytren.

25

### **Samenvatting therapeutische waarde**

30

**Gunstige effecten.** Omdat er geen studies beschikbaar zijn waarin collagenase rechtstreeks vergeleken is met fasciectomy, kan een vergelijking alleen plaats vinden op basis van een indirecte vergelijking. Een indirecte vergelijking is echter niet mogelijk. Op basis van de uitgevoerde studies kan geen eenduidige kwantitatieve conclusie getrokken worden over de resultaten en de effectiviteit van fasciectomy, vanwege grote inconsistenties in de opzet en uitvoering ervan. Daarnaast zijn er verschillen in gekozen uitkomstmaten, patiëntkarakteristieken en follow-up termijnen tussen de studies waarin fasciectomy en collagenase zijn onderzocht. Ten slotte ontbreekt bij de studies naar collagenase informatie over de lange termijn effecten, met name over een belangrijke uitkomstmaat 'persistentie van klinische werkzaamheid'. Om die reden komt de CFH tot de conclusie dat het niet mogelijk is op basis van de huidige gegevens een onderbouwde uitspraak te doen over de gunstige effecten van collagenase in vergelijking tot fasciectomy.

35

40

**Ongunstige effecten.** Het is niet mogelijk om een kwantitatieve uitspraak te doen over de bijwerkingen bij injectie met collagenase in vergelijking met fasciectomy vanwege het ontbreken

van vergelijkbare studies. Alleen in kwalitatieve zin is een uitspraak mogelijk over de verschillen in ongunstige effecten. Bij fasciectomie worden als ongunstige effecten pijnklachten, Complex Regionaal Pijn Syndroom (CRPS), wondgenezingsproblemen, hypoaesthesie, zenuwschade (o.a. neuropraxie) en infectie genoemd. Bij collagenase injectie worden vaak contusie, haematoom en bloeding genoemd, en diverse huidklachten. Deze laatste zijn meestal van tijdelijke aard en hebben vooral betrekking op de injectieplaats. Twee ernstige ongunstige effecten na injectie met collagenase, peesrupturen en ligamentletsels, hebben een lage incidentie en zijn geassocieerd met onervarenheid en gebrek aan techniek bij de toedienende arts. Training en voorlichting van de behandelend arts kunnen deze bijwerkingen voorkomen.

**Ervaring.** De ervaring met collagenase is beperkt tot klinische studies en één jaar ervaring door de commerciële beschikbaarheid van het geneesmiddel Xiapex® in de Verenigde Staten. De ervaring met fasciectomie is zeer ruim, hoewel er geen wetenschappelijke onderbouwing is vóór, noch overeenstemming over de meest effectieve techniek van fasciectomie.

**Toepasbaarheid.** De patiëntengroepen bij welke behandeling met collagenase of met fasciectomie kan worden toegepast zijn vergelijkbaar.

**Gebruiksgemak.** De behandeling met collagenase zal voor een patiënt minder belastend zijn dan fasciectomie, doordat een injectie minder invasief is en de herstelperiode korter. Er is minder revalidatie nodig en de pijnklachten lijken van andere aard te zijn en van kortere duur.

Behandeling met collagenase kan poliklinisch plaatsvinden en er zijn geen OK-faciliteiten nodig.

Zowel bij collagenase-injectie als bij fasciectomie is de vaardigheid en de techniek van de behandelend arts van invloed op het eindresultaat.

#### **Eindconclusie therapeutische waarde.**

Op basis van een vergelijking tussen collagenase studies en fasciectomie studies is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de effectiviteit van collagenase ten opzichte van (partiële) fasciectomie. Een indirecte vergelijking is niet mogelijk gezien de grote verschillen in patiëntenkarakteristieken, uitkomstmaten en follow-up duur tussen de studies met fasciectomie onderling. Bovendien ontbreken er langetermijngegevens over de persistentie van de klinische werkzaamheid van collagenase, een belangrijke uitkomstmaat voor de behandeling van M.

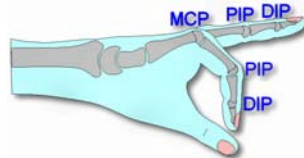
Dupuytren. Voor wat betreft de ongunstige effecten van collagenase is het evenmin mogelijk om een eenduidige conclusie te trekken ten opzichte van fasciectomie. Ten opzichte van chirurgische behandeling door middel van fasciectomie is het gebruiksgemak van collagenase hoger, vanwege toediening via een injectie in plaats van een chirurgische interventie.

Op basis van het ontbreken van gegevens om de therapeutische waarde ten opzichte van fasciectomie te kunnen bepalen luidt de conclusie dat voor de behandeling van een contractuur van Dupuytren (M. Dupuytren) met een palpabele streng de toepassing van collagenase *clostridium histolyticum* een therapeutische minderwaarde heeft.

## 1. Aandoening

**Ontstaanswijze.** De oorzaak van M. (morbus) Dupuytren is niet eenduidig geïdentificeerd. Het is bekend dat er een sterke genetische component aan de ziekte ten grondslag ligt en daarnaast is een aantal risicofactoren met de ziekte geassocieerd. Aan de hand van morfologische en cellulaire kenmerken is een drietal stadia in de pathogenese te onderscheiden: het proliferatieve, involutionaire en residuele stadium. De duur van deze stadia verschilt per persoon en is beïnvloedbaar door een aantal risicofactoren. Deze stadia worden voornamelijk gebruikt binnen (preklinisch) onderzoek en vertonen geen relatie met de symptoomstadia. De aandoening is, mede door de onbekende ontstaansoorzaak, alleen symptomatisch behandelbaar.

**Symptomen.** M(orbus) Dupuytren is een progressieve aandoening van de fascies (bindweefsel) van de handpalm en vingers, aanleiding gevend tot verdikking en verkorting van dit weefsel. Het wordt ook wel fibromatose van de palmaire fascies genoemd. De eerste klinische aanwijzing voor een diagnose is de vorming van bindweefselknobbel(s), ofwel noduli, in de handpalm (stadium 1). Deze knobbels kunnen vroeger of later vervormen tot palpabele bindweefselstrengen die over de vingergewrichten lopen. Deze strengen kunnen verkorten en daarmee het gewricht buigen met als gevolg een flexiecontractuur van de vinger (stadium 2). Deze strengen, lopend vanuit de handpalm naar de vingers, zullen door verdikking en verkorting de vingers in een permanent gebogen stand houden (stadium 3). De pezen blijven onaangedaan. M. Dupuytren kan in alle vingers voorkomen en alle vingerkootjes kunnen in kromstand geraken, maar de aandoening treft het meest de pink en de ringvinger. Meestal raken het MCP (metacarpofalangeaal) gewricht en het PIP (proximaal interfalangeaal) gewricht in buigstand, maar er zijn ook patiënten met contractuur van het DIP- (distaal interfalangeaal) gewricht. Bij ongeveer 50% van de patiënten komt de ziekte in beide handen voor<sup>1,2</sup>. Zie voor de gewrichtslocaties onderstaande figuur 1.



Figuur 1

Het bindweefsel in de handpalm van een patiënt met M. Dupuytren bevat hoge aantallen fibroblasten en myofibroblasten, die kunnen samentrekken als een gladde spiercel. Ook vindt men een verhoogde afzetting van extracellulaire matrixeiwitten, vooral van collageen<sup>1,2</sup>.

**Prevalentie/incidentie.** De incidentie en prevalentie van M. Dupuytren variëren sterk, afhankelijk van bevolkingssamenstelling (m.b.t. ras, leeftijd, geslacht, familiale depositie en risicofactoren) en de gehanteerde definitie (noduli of contractuur). In de gemiddelde Nederlandse bevolking komt de ziekte bij 20-42 per 1000 personen voor<sup>3</sup>. Een andere bron<sup>4</sup> noemt een incidentie van 6% voor 20 - 45 jarigen en 22% voor mensen ouder dan 65. De prevalentie neemt toe met de leeftijd. De ziekte komt echter eerder en vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Voor mannen van 85 jaar is de prevalentie opgelopen tot 21% (stadium 2 van de ziekte)<sup>4,5</sup>. In Nederland ondergaan ongeveer 6690 patiënten jaarlijks een fasciectomie om de kromstand van de vingers/hand te corrigeren<sup>6</sup>. Omdat niet goed bekend is hoeveel mensen de ziekte hebben, is het lastig dit aantal in een percentage uit te drukken van de totale patiëntenpopulatie.

**Ernst.** Door de buigstand van één of meerdere gewrichten kan de ziekte op termijn een ernstige beperking van de handfunctie veroorzaken die een negatieve invloed heeft op algemene dagelijkse bezigheden en persoonlijke verzorging, werk, hobby's en sociaal verkeer.

De mate van buigstand van de vingers wordt geclassificeerd volgens de Tubiana-schaal<sup>7</sup>. Dit is een internationaal gebruikte maat, genoemd naar de onderzoeker die in 1968 hierover heeft gepubliceerd. De ernst van de contractuur is gelijk aan de som van de hoeken van MCP- en PIP-gewrichten in de vingers, het zogenaamde TPED (Total Passive Extension Deficit). De volgende stadia zijn te onderscheiden:

Stadium N: knobbels zijn aanwezig, maar er is nog geen kromstand te meten

Stadium 1: er is een kromstand van 1 - 45°

Stadium 2: er is een kromstand van 46° - 90°

Stadium 3: er is een kromstand van 91° - 135°  
Stadium 4: de contractuur ligt tussen 135° en 180° en kan niet meer (chirurgisch) gecorrigeerd worden.

5 Voor de hoek tussen duim en wijsvinger is een vergelijkbare classificatie opgesteld.  
Een belangrijk aspect van de ziekte is dat hij na een operatieve behandeling -soms op korte-  
termijn- kan terugkomen en opnieuw kan leiden tot een permanente buigstand van de vinger(s).  
10 Wanneer of bij wie dit zal gebeuren is slecht te voorspellen. Opmerkelijk is dat in de gepubliceerde  
studies over chirurgische interventies het gemiddelde recidiefpercentage op lange termijn sterk  
verschilt, maar over het algemeen hoger ligt bij patiënten die behandeld zijn door middel van  
(percutane naald)fasciotomie dan bij patiënten die (dermo)fasciectomie hebben ondergaan<sup>8</sup>. Ook  
het optreden van een diathese, het tegelijk vóórkomen van een aantal ziektekenmerken, voorspelt  
een agressief verloop van de ziekte, met meer kans op recidieven na een operatie<sup>9,10</sup>. Er wordt  
15 gesproken van een diathese voor M. Dupuytren als: 1. de ziekte aan beide handen voorkomt 2.  
familieleden de ziekte hebben 3. er ectopische lesies zijn en 4. de patiënt van het kaukasische ras  
is.

**Behandeling.** Er zijn verschillende behandelingen voor de ziekte van Dupuytren, maar het  
onderzoek naar de effectiviteit van alle behandelingen is beperkt en niet consistent van kwaliteit.  
20 Globaal kan men chirurgische en niet-chirurgische behandelingen onderscheiden<sup>3,11</sup>. Alle  
beschikbare behandelingen, inclusief de behandeling met collagenase, zijn symptomatisch. Een  
recidief van de aandoening, gedefinieerd als een hernieuwd optreden van een contractuur bij een  
succesvol behandeld(e) gewricht/patiënt, treedt bij alle soorten behandelingen op. Het  
recidiefpercentage en de tijd waarbij recidieven optreden verschillen<sup>8</sup>. Bij veel patiënten is op  
25 termijn opnieuw een behandeling nodig.

### **Chirurgische behandeling.**

Voor de chirurgische behandeling bestaat een tweetal opties, waarbij de palpabele streng wordt  
doorgesneden of doorgenomen (fasciotomie) en/of verwijderd (fasciectomie). De eerste  
30 behandeling kan via een beperkt invasieve techniek door de huid heen, de zogenaamde percutane  
naaldfasciotomie (PNF), ook naald-aponeurotomie genoemd. De tweede methode bestaat uit het  
openleggen van de huid, gevolgd door (gedeeltelijke) verwijdering van de streng, zogenaamde  
(partiële of selectieve) fasciectomie. Soms verwijdert men ook de overliggende huid; er is dan  
sprake van dermatofasciectomie<sup>1</sup>. Net als bij de andere (niet chirurgische) behandelmethoden kan  
35 de ziekte op termijn terug komen, waardoor opeenvolgende operaties nodig zijn. Indien te lang  
wordt gewacht met de chirurgische verwijdering van de aangetaste strengen, kan een operatie  
geen uitkomst meer bieden omdat door gewrichtsveranderingen een te sterk gebogen vinger niet  
meer recht te krijgen is<sup>3,12,13</sup>. Hieronder volgt een beschrijving van de twee chirurgische  
behandelmethoden.

#### *Fasciotomie (aponeurotomie)*

Onder plaatselijke verdoving wordt de streng op meerdere plaatsen met een naald doorgeprikt. Dit  
kan 'open' plaatsvinden, maar vaker wordt dit blind gedaan, namelijk percutane naald fasciotomie  
(PNF). De streng wordt onder lokale verdoving onderhuids op meerdere plaatsen 'doorgeprikt' en,  
45 indien nodig, losgesneden van de overliggende huid. Vervolgens worden de betrokken gewrichten  
of vingers geforceerd overstrekt om de streng te doen breken en de contractuur op te heffen.  
Daarna zal een vinger of hand drie tot zes maanden gespalkt moeten worden.

Percutane naald fasciotomie is veel minder invasief dan fasciectomie, maar laat een hoger  
50 recidiefpercentage zien. Een recente studie met een follow-up van 5 jaar noemt een  
recidiefpercentage van 84,9% ná 5 jaar ten opzichte van 20,9% bij fasciectomie<sup>14</sup>. Uitgevoerd door  
een ervaren chirurg is de kans op complicaties bij PNF echter kleiner dan bij fasciectomie.

#### *(Partiële of selectieve) fasciectomie*

55 De operatie varieert afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte, het aantal aangedane stralen  
en van het aantal eerder uitgevoerde ingrepen en duurt één à twee uur. Onder regionale verdoving  
wordt de huid geopend, waarbij de zenuwen, bloedvaten en eventuele andere structuren worden  
vrijgeprepareerd van de bindweefsel streng. De streng wordt doorgenomen en verwijderd. De huid  
wordt weer gesloten door middel van Z- of Y-plastieken. Indien de contractuur van de vingers(s) te  
60 lang heeft bestaan of de huid ook aangetast is geraakt, kan er na opheffen van de contractuur

5 huid 'tekort' zijn bij de betrokken vinger en handpalm. Huid van de onderarm zal dan in het defect worden getransplanteerd. Deze ingreep is een zogenoemde dermatofasciectomy en komt niet vaak voor (ca. 2% van de fasciectomyen). Fasciectomy kent een herstelperiode van gemiddeld zes weken en kan gepaard gaan met complicaties als zenuwbeschadiging of infecties. Na de operatie is fysiotherapie nodig. In week 1, 2 en 3 vindt er controle van de wond plaats, met name op zenuwbeschadigingen of infecties, en controle op de beweeglijkheid. Vanaf week 3 start littekenbehandeling.

### ***Niet-chirurgische behandeling.***

10 Er is een breed scala aan niet-chirurgische behandelingen uitgetoetst en beschreven in de literatuur, variërend van injecties met enzymen en corticosteroiden tot radiotherapie en spalken, maar tot nu toe is er niet één gevonden die chirurgische behandelingen vervangt. De toepassing van het enzym collagenase is voor het eerst onderzocht in 2002. De toepassing van collagenase bestaat uit een farmacologisch bewerkstelligde, segmentale fasciectomy. Collagenase (Xiapex®) is de eerste beschikbare behandeling van M. Dupuytren met een geneesmiddel. In dit rapport zal deze behandeling als 'collagenase' worden benoemd.

20 Er zijn (nog) geen nationale of internationale behandelrichtlijnen voor M. Dupuytren en het behandelbeleid in de praktijk varieert per land. De Nederlandse Vereniging van Handchirurgie en de Nederlandse vereniging van Plastische Chirurgie ontwikkelen momenteel richtlijnen. De NHG-standaard M91 Hand- en Polsklachten<sup>3</sup> beschrijft de diagnostiek en beschikbare chirurgische behandelingen voor M. Dupuytren, maar constateert dat er geen gecontroleerde onderzoeken naar de effectiviteit van de diverse behandelingen zijn gevonden en dat de adviezen vooral *expert-based* zijn. De gebruikelijke behandeling is gericht op het herstellen van de handfunctie door de kromstand op te heffen. Volgens de NHG-standaard zijn patiënten met een flexiecontractuur van meer dan 30° van het MCP-gewricht of elke kromstand van het PIP-gewricht geïndiceerd voor een operatieve behandeling waarbij de fibrotische strengen zoveel mogelijk worden doorgenomen of verwijderd. Bij deze kromstand zijn patiënten in hun dagelijks functioneren zodanig beperkt dat er reden voor een interventie is. Een geaccepteerde manier om een operatie-indicatie mee vast te stellen is de negatieve 'table-top test van Hueston'.

## **2. Beoordelingsmethode**

### ***2.a. Keuze vergelijkende behandeling***

35 Vanwege het ontbreken van evidenced based richtlijnen voor behandeling van M. Dupuytren zal de beoordeling van collagenase zich baseren op een vergelijking met de in Nederland gebruikelijke behandeling voor deze ziekte. In Nederland is het gebruikelijk<sup>3</sup> om patiënten met M. Dupuytren chirurgisch te behandelen bij een minimale contractuur van de vinger van 30°. Het PHARMO-instituut heeft in een recente studie<sup>6</sup> onderzocht dat van alle ziekenhuisopnamen en dagbehandelingen voor patiënten met M. Dupuytren (ca. 6690 patiënten/jaar) in 87% sprake is van een chirurgische behandeling. Een nadeel van de studie is dat er géén gegevens over poliklinische behandelingen, zoals PNF, zijn meegenomen. Een representatief statusonderzoek<sup>15</sup> gaf aan dat 76% van alle behandelde Dupuytren-patiënten in Nederland een fasciectomy heeft ondergaan. Hierbij werd PNF wél meegenomen. Gegevens uit het Nederlandse DBC-informatiesysteem (DIS) bevestigen dit laatste percentage<sup>16</sup>. Nederlandse experts op het gebied van M. Dupuytren gaven tijdens een recente bijeenkomst<sup>17</sup> aan dat de verhouding fasciectomy: PNF ongeveer 80%: 20% is. De gebruikelijke behandeling voor M. Dupuytren in Nederland is dus (selectieve) fasciectomy. Als indicatie voor chirurgische behandeling geldt een contractuur vanaf 30° voor het MCP-gewricht en elke contractuur van het PIP-gewricht<sup>4, 17</sup>.

50 In de fase III studies met collagenase<sup>18, 19, 20</sup> zijn patiënten met M. Dupuytren en een palpabele streng geïnccludeerd die een buigstand van tenminste 20° in een MCP of een PIP-gewricht hebben, een populatie vergelijkbaar met patiënten die geïndiceerd zijn voor een operatie. Als vergelijkende behandeling voor de beoordeling van collagenase geldt daarom (selectieve) fasciectomy.

### ***2.b. Verantwoording literatuuronderzoek***

55 Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de SmPC-tekst<sup>21</sup> van collagenase (Xiapex®), de EPAR<sup>22</sup> en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.



Een probleem bij deze beoordeling, reeds aangegeven door de indiener van het dossier, is het ontbreken van onderzoek waarbij collagenase direct vergeleken is met andere behandelingen voor M. Dupuytren. Dit bemoeilijkt de beoordeling van de therapeutische waarde.

Voor de selectie van geschikte publicaties ten behoeve van deze beoordeling werden op 20 oktober 2011 literatuursearches uitgevoerd in de bestanden van Medline (Pubmed) en de Cochrane Library. Hierbij werden de volgende zoektermen gebruikt:

[Dupuytren AND English AND review NOT collagenase]

[Dupuytren AND randomized AND fasciectomy NOT collagenase], [Dupuytren AND quality of life]

[(Xiapex OR Xiaflex OR AA4500 OR collagenase clostridium histolyticum) AND Dupuytren NOT review]. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie- en citatieanalyse.

Er zijn op 20 oktober 2011 geen gepubliceerde (inter)nationale standpunten of richtlijnen gevonden met een onderbouwde uitspraak over het gebruik van collagenase bij M. Dupuytren.

### *Collagenase*

De hierboven beschreven literatuursearches leverden zes publicaties over klinische studies met collagenase bij M. Dupuytren op:

- Twee publicaties over fase II studies met collagenase<sup>23, 24</sup>.
- Een publicatie over een 8-jaars follow-up studie met collagenase bij een kleine subgroep van patiënten die betrokken waren in een fase II studie<sup>25</sup>.
- Drie publicaties over fase III studies over collagenase in vergelijking met placebo<sup>18, 19, 20</sup>.

De onderbouwing van de therapeutische waarde van collagenase voor deze beoordeling is gebaseerd op de twee meest recente fase III studies, CORD I<sup>19</sup> en CORD II<sup>20</sup>. Beide studies betreffen onderzoek naar de korte termijn effecten van collagenase als behandeling van M. Dupuytren. De studies hebben een follow-up tot 12 maanden (inclusief open-label extensie). De gegevens uit de eerste fase III studie<sup>18</sup> zijn niet betrokken bij de onderbouwing van de claim. De EPAR vermeldt deze studie als een ondersteuning van de twee latere (CORD) studies. Uit de open-label extensie van deze studie (follow-up tot 24 maanden) kunnen voorlopige conclusies over lange termijn effecten van collagenase worden getrokken.

De EPAR<sup>22</sup> vermeldt dat een langdurende extensie-studie met patiënten uit de fase III RCT's en open-label studies meer definitieve gegevens zal moeten opleveren over lange termijn effecten, o.a. data over recidieven tot 5 jaar follow-up duur. EMA benoemt deze uitkomstparameter als de 'persistentie van de klinische werkzaamheid', een term die betrekking heeft op de mate waarin de opheffing van de contractuur bestendig is. De fabrikant is verplicht om jaarlijks de resultaten hiervan aan de EMA te overleggen in de vorm van interim rapportages.

De publicatie van Watt et al<sup>25</sup> betreft een klinische studie met de 8-jaars follow-up resultaten van patiënten gerecruteerd uit een fase II studie. Deze studie vond een recidiefpercentage van 68% voor MCP-gewrichten en 100% voor PIP-gewrichten. Het aantal patiënten is echter te klein (n=8) waardoor de resultaten niet extrapoleerbaar zijn.

**Tabel 1** beschrijft de karakteristieken van de twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde fase III studies. Als primaire uitkomstmaat in de CORD studies geldt het bereiken van een reductie in contractuur van het primaire aangedane gewricht tot <5° ten opzichte van de normaalstand.

### *Fasciectomy*

Direct vergelijkende studies tussen collagenase en de gebruikelijke behandeling fasciectomy zijn niet uitgevoerd, wat de beoordeling van de therapeutische waarde van dit geneesmiddel bemoeilijkt.

Een indirecte vergelijking tussen collagenase behandeling en chirurgische interventie door middel van fasciectomy bij patiënten met M. Dupuytren, elk voor zich onderzocht in placebo gecontroleerde studies of ten opzichte van dezelfde vergelijkende behandeling, is een alternatieve manier om de beoordeling uit te voeren. Op basis van de geïncludeerde patiënten, de gehanteerde uitkomstmaten en de duur van de follow-up kunnen dergelijke studies beoordeeld worden op hun geschiktheid voor een indirecte vergelijking.

De literatuursearch naar studies over de effecten van fasciectomy leverde vele publicaties op, maar geen enkele placebogecontroleerde studie, begrijpelijk gezien de problematiek van uitvoerbaarheid. Wel zijn er veel artikelen over studies die fasciectomy bij M. Dupuytren vergelijken met een andere chirurgische behandelingsmethode. Voor de inventarisatie en selectie van de studies waarbij fasciectomy in één arm is bestudeerd is o.a. gebruik gemaakt van twee

systematische reviews naar chirurgische behandelingen voor M. Dupuytren<sup>8, 26</sup>. Beide reviews hebben 46 respectievelijk 69 gepubliceerde studies over chirurgische interventies bij M. Dupuytren, gepubliceerd tussen 1946 en 2009, gecategoriseerd en geëvalueerd.

5 De publicatie van Crean et al<sup>8</sup> betreft een systematische review over 46 studies met betrekking tot chirurgische behandeling van M. Dupuytren. De overall conclusies uit deze review over maat en getal van de gunstige en ongunstige effecten van fasciectomy zijn echter niet overgenomen voor deze beoordeling. De systematische review betreft namelijk geen meta-analyse en heeft veel observationele studies geïncludeerd.

10 Indien het niet mogelijk was om op basis van de systematische reviews studies te includeren of excluderen zijn ze in hun geheel gelezen. Inclusie van studies over fasciectomy ten behoeve van deze beoordeling is beperkt tot recente (na 2000) prospectieve vergelijkende enkelblinde studies en prospectieve cohort-studies met lange termijn data ( $\geq 2$  jaar). Dit laatste in verband met de noodzakelijkheid van gegevens over recidivering van de aandoening. Een ander belangrijk aspect voor de inclusie van studies was de vergelijkbaarheid met de collagenase studies met betrekking tot patiëntkarakteristieken (inclusiecriteria) en gehanteerde uitkomstmaten.

15 Ná 2000 blijken er drie gerandomiseerde gecontroleerde prospectieve studies<sup>27, 28, 29</sup> en een quasi-gerandomiseerde gecontroleerde prospectieve studie<sup>30</sup> te zijn uitgevoerd over (selectieve) fasciectomy. Hierbij is fasciectomy vergeleken met een andere chirurgische techniek of zijn twee verschillende incisie technieken voor fasciectomy met elkaar vergeleken. Recent is een publicatie beschikbaar gekomen met de 5-jaars follow-up resultaten van een van deze studies. In deze follow-up studie<sup>14</sup> was het primaire eindpunt het optreden van een recidief, gedefinieerd als een toename in TPED (Total Passive Extension Deficit)  $>30^\circ$  in vergelijking met bereikte resultaat van 6 weken na een behandeling.

20

25 **Tabel 2** geeft aan welke studies over fasciectomy zijn geïncludeerd voor de indirecte vergelijking met collagenase. **Tabel 3** geeft informatie over de publicaties die niet in aanmerking komen en waarom niet. **Tabel 4** geeft andere gebruikte bronnen weer.

**Tabel 1. Klinische studies over collagenase**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks- opzet (level of evidence)	Patiënten		interventie en controle	Follow- upduur	belangrijkste uitkomst- maten	stat. ana- lyse (ITT /PP)	Kans op bias
		aantal	kenmerken					
Hurst, 2009 <sup>19</sup>	multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek fase III + open label extensie CORD I (A2)	308 (204 vs. 104)	> 63 jaar 80% man Buigstand: MCP- gewricht 20°-100° of PIP-gewricht 20°-80°  Naïeve patiënten	collagenase 0,58 mg, max. 3 injecties primair gewricht vs placebo	30 dgn ná elke injectie tot 90 dagen (3 mnd).	-% patiënten met PED < 5°, 30 dgn ná injectie -toename ROM <sup>a</sup> gewricht in °  -% patiënten met recidief (toename PED <sup>b</sup> >20°)	ITT	Laag
Gilpin, 2010 <sup>20</sup>	multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek fase III + open label extensie CORD II (A2)	66 (45 vs. 21)	> 63 jaar 85% man Buigstand: -MCP- gewricht 20°-100° of -PIP-gewricht 20°-80°  Naïeve en eerder behandelde patiënten	collagenase 0,58 mg per keer, max. 3 injecties primair gewricht vs placebo	30 dgn ná elke injectie tot 90 dagen, (3 mnd). Extensie: 9 mnd	-% patiënten met PED < 5°, 30 dgn ná injectie -toename ROM <sup>a</sup> gewricht in °	ITT	Laag

5

<sup>a</sup> ROM= Range of Motion. Dit staat voor de beweeglijkheid van een gewricht. Deze varieert per vinger per persoon, o.a. als gevolg van leeftijd, maar ligt gewoonlijk rond de 90° voor een MCP-gewricht en rond de 100° voor een PIP-gewricht.

<sup>b</sup> PED= Passive Extension Deficit: passieve extensie deficiet per gewrichtsoort, maat voor de ernst van de contractuur.

**Tabel 2. Klinische studies die zijn geïncludeerd voor beoordeling van (partiële) fasciectomie**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten in fasciectomie-armen</i>	<i>patiënten in fasciectomie-armen</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>stat. analyse (ITT /PP)</i>	<i>Kans op bias</i>
Van Rijssen, 2011 <sup>14</sup>	gerandomiseerd enkelblind klinisch onderzoek <sup>a</sup> (B)	41	-TPED <sup>b</sup> >30° -gemidd 63 jr -MCP, PIP, DIP gewrichten -palpabele streng	Fasciectomie vs percutane naald fasciotomie (PNF)	6 wkn, 6 mnd, 1, 2, 3, 4, 5 jaar	-% patiënten met recidief (toename TPED <sup>b</sup> >30°) -% gewrichten met PED <sup>c</sup> < 5 ° -patiënt-tevredenheid	PP	enkelblind, geen placebo
Ullah, 2009 <sup>29</sup>	gerandomiseerd enkelblind klinisch onderzoek (B)	40	-alleen PIP gewrichten >30° -gemidd. PED= 59° -gemidd. 63 jr	Fasciectomie vs dermo-fasciectomie	3, 6, 12, 24, 36 mnd	-% patiënten met recidief -pre/post flexiecontractuur -range of motion -handfunctie (mbv PEM <sup>d</sup> ) -bijwerkingen -kracht in hand	PP	enkelblind, geen placebo
Van Rijssen, 2006 <sup>28</sup>	gerandomiseerd enkelblind klinisch onderzoek (B)	56	-TPED <sup>b</sup> >30° -gemidd 63 jr -MCP, PIP, DIP gewrichten -palpabele streng -naïeve patiënten	Fasciectomie vs percutane naald fasciotomie (PNF)	1, 2, 3, 4, 5, 6 wkn	-reductie TPED <sup>b</sup> -handfunctie (mbv DASH <sup>c</sup> ) -bijwerkingen -patiënt-tevredenheid	PP	enkelblind, geen placebo
Citron, 2005 <sup>27</sup>	gerandomiseerd enkelblind klinisch onderzoek (B)	79	-gemidd TPED <sup>b</sup> 56° -gewrichten onbekend -gemidd 65 jr	Bruner incisie vs Z-plastiek bij fasciectomie	2 jaar	-% patiënten met recidief -pre/post flexiecontractuur -bijwerkingen	PP	enkelblind, geen placebo
Skoff, 2004 <sup>30</sup>	prospectief cohort (B)	30	-TPED <sup>b</sup> >30° voor MCP >10° voor PIP -gemidd 70 jr	open palm+Bruner techniek vs synthese-techniek bij fasciectomie	3,5 en 2,7 jaar	-% patiënten met recidief (primair) -pre/post flexiecontractuur -gevoeligheid -revalidatie-periode -handfunctie (mbv DASH <sup>c</sup> )	PP	enkelblind, geen placebo

<sup>a</sup> 5-jaars extensie studie van Van Rijssen et al, 2006<sup>28</sup>

<sup>b</sup> TPED=Total Passive Extension Deficit: som van de passieve extensie deficieten (PED's) van de MCP-, PIP- en DIP-gewrichten samen, maat voor de ernst van de contractuur

<sup>c</sup> DASH= Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire<sup>31, 32</sup>

gevalideerd instrument bestaande uit 30 vragen met score 0-5. Totalscore omgezet in score op 100 punten schaal (100= meeste beperkingen)

<sup>d</sup> PEM= Patient Evaluation Measure<sup>33</sup>

<sup>e</sup> PED= Passive Extension Deficit: passieve extensie deficiet per gewrichtsoort

**Tabel 3. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Badalamente et al, 2000 <sup>23</sup>	fase II studie (dosis-respons studie)
Badalamente et al, 2002 <sup>24</sup>	fase II studie (dosis-respons studie)
Badalamente et al, 2007 <sup>18</sup>	door EMA beschouwd als ondersteuning van latere fase III studies (CORD I en CORD II)
Watt et al, 2010 <sup>25</sup>	te kleine onderzoeksgroep (n=8) waardoor niet representatief

**Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

Titel	uitgevende instantie
EPAR collagenase (Xiapex®) <sup>22</sup>	EMA, Londen.
Crean et al, 2011 <sup>8</sup>	Journal of Hand Surgery
Becker et al, 2010 <sup>26</sup>	Journal of Hand Surgery

### 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van collagenase is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### 3.a. Gunstige effecten

##### Uitkomstmaten.

Bij de beoordeling van de therapeutische waarde acht de CFH de volgende uitkomstmaten relevant

##### Primaire uitkomstmaten (tot 9 maanden = korte termijn)

- percentage patiënten/vingers/gewrichten met afname contactuur (tot een bepaalde TPED\*/PED\* waarde in graden)
- verhouding gemiddelde flexiecontractuur voor/na behandeling
- afname contractuur in graden na behandeling (absolute waarde)

\* TPED/PED: Totale Passieve Extensie Deficiet = som van de Passieve Extensie Deficieten (PED's) van de MCP-, PIP- en DIP-gewrichten

##### Secundaire uitkomstmaten (tot 9 maanden = korte termijn)

- toename ROM (range of motion)
- handfunctie, gemeten met een gestandaardiseerd meetinstrument
- klinische verbetering: percentage afname hoek contractuur in ° ten opzichte van de hoek van de contractuur vóór de behandeling. Uitkomst is afhankelijk van de ernst van de contractuur.
- patiënttevredenheid, gemeten met een gestandaardiseerd meetinstrument, bv DASH\*\*

\*\* DASH: Questionnaire for Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand<sup>31, 32</sup>

##### Primaire of secundaire uitkomstmaat (vanaf 2 – 5 jaar = lange termijn)

- persistentie klinische werkzaamheid uitgedrukt in het recidiefpercentage na 2 – 5 jaar, het percentage patiënten/gewrichten waarbij na behaald klinisch succes in een gewricht weer toename van de contractuur optreedt.

De resultaten met betrekking tot de gunstige effecten van collagenase, afgeleid uit de geïncludeerde studies, zijn weergegeven in **tabel 5**.

De gunstige effecten op de primaire en secundaire uitkomstmaten van (selectieve) fasciectomie, zijn per studie weergegeven in de **tabellen 6 t/m 10**.

**Tabel 5. Gunstige effecten van collagenase in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij volwassen patiënten met M. Dupuytren na max. 3 injecties, 30 dgn ná laatste injectie<sup>19, 20</sup>**

	studie CORD I <sup>19</sup> [Hurst et al, 2010]			studie CORD II <sup>20</sup> [Gilpin et al, 2011]		
	collagenase 0,58 mg (n = 204)	placebo (n = 104)	p	collagenase 0,58 mg (n = 45)	placebo (n = 21)	p
<b>primaire uitkomstmaten</b>						
Percentage patiënten met PED <sup>a</sup> < 5° in primaire gewricht, 30 dgn ná laatste injectie	64%	7%	< 0,001	44%	5%	<0,001
Per gewrichtsoort	77% (MCP) 40% (PIP)	7% (MCP) 6% (PIP)	<0,001 <0,001	65% (MCP) 28% (PIP)	9% (MCP) 0% (PIP)	0,003 0,069

Gemiddelde PED in °, pre/post-behandeling 30 dgn ná laatste injectie (alle gewrichten)	50/12	49/46				
Gemiddelde PED in °, pre/post-behandeling 30 dgn ná laatste injectie (per gewrichtsoort)	48/7 (MCP)	45/43 (MCP)		50/8 (MCP)	47/41 (MCP)	
				56/24 (PIP)	54/48 (PIP)	
<b>secundaire uitkomstmaten</b>						
<b>Klinische verbetering</b>						
Percentage afname contractuur <sup>1</sup> :						
- in primaire MCP gewrichten	87%	7%	< 0,001	79% <sup>2</sup> 81% <sup>3</sup>	12%	<0,001
- in primaire PIP gewrichten	65%	11%	< 0,001	72% <sup>2</sup> 48% <sup>3</sup>	12%	<0,001
<b>Verbetering ROM in °</b>						
Toename ROM in ° (primaire MCP gewrichten)	40,6	3,7	< 0,001	40	7,6	<0,001
Toename ROM in ° (primaire PIP gewrichten)	29	4,7	< 0,001	32	7,6	=0,032
<b>Patiënttevredenheid</b>						
% zeer tevreden	68%	24%		60%	15%	
% redelijk tevreden	18%	8%		27%	15%	
% neutraal of niet tevreden	13%	68%		13%	60%	
<b>Recidief<sup>4</sup></b>						
	0/204			0/68		
<b>follow-up duur</b>	90 dgn			90 dgn		

<sup>1</sup> Percentage afname hoek contractuur in °, 30 dagen ná laatste injectie, ten opzichte van de hoek van de contractuur vóór de behandeling

<sup>2</sup> Dit percentage geldt voor gewrichten met 'lage' uitgangcontractuur ( $\leq 50^\circ$ )

<sup>3</sup> Dit percentage geldt voor gewrichten met 'hoge' uitgangcontractuur ( $>50^\circ$ )

<sup>4</sup> Een recidief van de aandoening wordt gedefinieerd als een toename van de contractuur van  $\geq 20^\circ$  in de aanwezigheid van een palpabele streng in een succesvol behandeld gewricht (contractuur gereduceerd van 0 - 5°).

**Tabel 6. Gunstige effecten van fasciectomy versus PNF bij patiënten met M. Dupuytren [Van Rijssen et al, 2006]<sup>28</sup>**

	<i>fasciectomy</i> (n = 56)	<i>PNF</i> (n = 57)	<i>p</i>
<b>primaire uitkomstmaten</b>			
Percentage reductie TPED (tov pre-operatieve TPED)	79%	62%	0,001
Percentage reductie (PED) per gewrichtsoort	87% (MCP) 49% (PIP) 83% (DIP)	75% (MCP) 33% (PIP) 61% (DIP)	0,003 0,062 0,441
Gemiddelde TPED pre-operatief in °	62°	66°	
Per gewrichtsoort (PED)	42° (MCP) 34° (PIP) 28° (DIP)	44° (MCP) 34° (PIP) 16° (DIP)	
<b>secundaire uitkomstmaten</b>			
Handfunctie pre/postoperatief (DASH score), 5 wkn ná operatie	14/16	16/9	0,017
Patiënttevredenheid na 6 wkn	matig	beter	

<i>follow-up duur</i>	6 wkn	6 wkn
-----------------------	-------	-------

Tabel 7. Gunstige effecten van fasciectomie versus Percutane Naald Fasciotomie (PNF) bij patiënten met M. Dupuytren [Van Rijssen et al, 2011]<sup>14</sup>

	<i>fasciectomie</i> (n = 41)	<i>PNF</i> (n = 52)	<i>p</i>
<b><i>primaire uitkomstmaten</i></b>			
Percentage gewrichten met PED <sup>a</sup> < 5°	94% (MCP) 47% (PIP)	55% (MCP) 26% (PIP)	
Gemiddelde PED in °, pre/post-operatief 6 wkn ná operatie (per gewrichtsoort)	41/1 (MCP) 32/9 (PIP)	43/9 (MCP) 35/21 (PIP)	
Percentage patiënten met recidief (toename TPED <sup>a</sup> >30°) na 5 jr	20,9%	84,9%	0,001
Percentage gewrichten met recidief (toename PED <sup>a</sup> >20°) na 5 jr	5,3% (MCP) 5,3% (PIP)	21,8% (MCP) 23,5% (PIP)	
<b><i>secundaire uitkomstmaten</i></b>			
Patiënttevredenheid na 5 jr	8,3	6,2	<0,001
<b><i>follow-up duur</i></b>			
metingen 6 wkn, 5 mnd, 1, 2, 3, 4, 5 jaar	5 jr	5 jr	

Tabel 8. Gunstige effecten van fasciectomie versus dermo-fasciectomie bij patiënten met M. Dupuytren [Ullah et al, 2009]<sup>29</sup>

	<i>fasciectomie</i> (n = 40)	<i>dermo-fasciectomie</i> (n = 39)	<i>p</i>
<b><i>primaire uitkomstmaat</i></b>			
Gemiddelde PED in °, pre/post-operatief 8 wkn ná operatie	60/0 (MCP) 37/6 (PIP)	65/0 (MCP) 32/6 (PIP)	0,4 0,2
<b><i>secundaire uitkomstmaten</i></b>			
Percentage gewrichten met recidief na 3 jr	12%	12%	
Handfunctie (mbv PEM)	18	18	
<b><i>follow-up duur</i></b>			
metingen 2 wkn, 3 mnd, 1, 2, 3 jaar	3 jr	3 jr	

5

Tabel 9. Gunstige effecten van Bruner incisie vs longitudinale incisie (varianten van fasciectomie) bij patiënten met M. Dupuytren [Citron et al, 2005]<sup>27</sup>

	<i>Bruner-incisie</i> (n = 46)	<i>Z-plastiek</i> (n = 33)	<i>p</i>
<b><i>primaire uitkomstmatent</i></b>			
Percentage patiënten met recidief na 2 jr	15%	6%	
Gemiddelde TPED pre/post-operatief in °, 1 jr ná operatie	56/0	57/0	
Gemiddelde TPED bij recidief of na 2 jr in°	25	24	
<b><i>follow-up duur</i></b>			
	2 jaar	2 jaar	

Tabel 10. Gunstige effecten van Open-palm+Bruner techniek vs Synthese-techniek (fasciectomie) bij patiënten met M. Dupuytren [Skoff et al, 2004]<sup>30</sup>

	<i>Open-palm-</i>	<i>Synthese-</i>	<i>p</i>
--	-------------------	------------------	----------

	<i>techniek</i> (n =10)	<i>techniek</i> (n =20)
<b><i>primaire uitkomstmaten</i></b>		
Percentage patiënten met recidief	50% na 3,5 jaar	0% na 2,7 jaar
Gemiddelde PED pre/post-operatief in ° (6 wkn ná operatie)	50/0 (MCP) 40/6 (PIP)	57/0 (MCP) 58/10 (PIP)
<b><i>secundaire uitkomstmaten</i></b>		
Handfunctie pre/postoperatief (DASH score), 6 wkn ná operatie	37/30	37/30
<b><i>follow-up duur</i></b>	3,5 jaar	2,7 jaar

## Evidentie.

### *Opzet studies.*

Voor de beoordeling van de haalbaarheid van een indirecte vergelijking tussen behandeling met fasciectomie enerzijds en collagenase anderzijds, heeft de CFH de volgende aspecten beoordeeld:

1. Uitkomstmaten: zijn (dezelfde) relevante primaire en secundaire uitkomsten in de studies gebruikt en zijn dezelfde meetinstrumenten en dezelfde berekeningen gehanteerd zodat de resultaten indirect vergelijkbaar zijn?
2. Duur follow-up: Is de follow-up van de patiënten lang genoeg om relevante 'lange termijn' uitkomsten te kunnen detecteren?
3. Omvang studies: is het aantal geïncludeerde patiënten in de geselecteerde studies groot genoeg en kunnen resultaten van studies gepoold worden?
4. Patiëntkarakteristieken: zijn de in de studies geïncludeerde patiënten vergelijkbaar m.b.t. ras, geslacht, comorbiditeit, leeftijd, de ernst en óf de progressie van de aandoening?

### Ad 1, 2

De CORD I en II studies naar collagenase (tabel 5) hebben uitsluitend betrekking op 'korte termijn' uitkomstmaten, vanwege follow-up duur tot 90 dagen. De CORD II studie is uitgebreid tot 12 maanden follow-up met een open label extensie van 9 maanden ná de dubbelblinde fase. Dit is niet lang genoeg om recidieven van contracturen te kunnen detecteren, de belangrijkste 'lange termijn' uitkomstmaat. Hierover kan men pas na 2 -3 jaar betrouwbare uitspraken doen.

De primaire uitkomstmaat voor de gunstige effecten in de collagenase studies is het percentage van de patiënten die het primaire eindpunt van de studie bereiken: correctie van de buigstand van het primaire gewricht met een PED (Passive Extension Deficit) of restcontractuur < 5°. Per patiënt is één primair gewricht aangewezen. Het bereiken van het primaire eindpunt geeft géén informatie over de mate waarin de aandoening bij een patiënt met succes is behandeld. Veel patiënten hebben namelijk contracturen in meerdere gewrichten. Alleen in de studies van Rijssen et al<sup>14, 28</sup> over fasciectomie is deze primaire uitkomstmaat ook meegenomen en op dezelfde wijze berekend.

In alle andere geselecteerde studies over fasciectomie is het primaire eindpunt het recidiefpercentage. Hieruit blijkt dat bij een behandeling van M. Dupuytren het recidiefpercentage en de recidieftijd belangrijke uitkomstmaten zijn. Een recidief van de ziekte maakt vaak vervolgbehandelingen noodzakelijk. Het recidiefpercentage na fasciectomie varieert sterk in de verschillende studies (tabel 6 t/m 10), zowel bij dezelfde technieken toegepast door verschillende onderzoekers als tussen verschillende technieken onderling. Overigens variëren de definities voor 'recidief' die de verschillende onderzoekers hanteren. Sommige publicaties beoordelen recidief per geopereerd gewricht, soms per patiënt. Van Rijssen et al<sup>14</sup> definiëren een recidief als de toename van de TPED >30°. In de studies met collagenase is een recidief gedefinieerd als een toename van de PED > 20°. De follow-up duur van 9 maanden is te kort voor het trekken van conclusies over recidieven, door EMA aangeduid als de 'persistentie van de klinische werkzaamheid van collagenase'. Het EPAR geeft aan dat nadere gegevens over recidiefpercentages volgen, op basis van de (open label) extensie van de fase III studies. Deze zijn nog niet afgerond.

Ook de secundaire uitkomstmaten in de fasciectomie studies zijn slechts zeer gedeeltelijk vergelijkbaar met de uitkomstmaten in de RCT's met collagenase.

### Ad 3

De meerderheid van de studies naar fasciectomie betreft studies van kleine omvang met patiëntaantallen tussen 30 en 115 patiënten. Het poolen van de resultaten van de studies is niet mogelijk, vanwege de grote verschillen in opzet tussen de studies onderling. Een uitspraak over fasciectomie op basis van één van de studies is niet mogelijk, vanwege de kleine patiëntenaantallen.



Ad 4

De in de studies naar collagenase en fasciectomie geïncludeerde patiënten zijn slechts deels vergelijkbaar of een vergelijking is niet mogelijk. Alleen de (gemiddelde) leeftijd en de man/vrouw verhouding zijn meestal gespecificeerd. De ernst van de aandoening is in sommige studies naar fasciectomie geassocieerd volgens de Tubiana schaal. In andere studies hanteert men als maat voor de ernst van de aandoening het aantal aangedane gewrichten/patiënt. De CORD studies beschrijven alleen de gemiddelde contractuur per gewricht; niet duidelijk is hoe dit zich verhoudt tot de patiënten. Ook de soort gewrichten (MCP-, PIP- of DIP-gewricht) en/of de verhouding tussen de soorten gewrichten is in veel studies verschillend. Het is bekend dat patiënten die de ziekte in ernstiger mate hebben (hoger scoren op Tubiana schaal) minder goed te behandelen zijn door middel van chirurgische interventie. Ook zijn PIP gewrichten moeilijker te behandelen dan MCP- of DIP-gewrichten.

#### 15 *Discussie.*

Hoewel er zeer veel publicaties zijn over fasciectomie en andere chirurgische behandelingen voor M. Dupuytren is het niet mogelijk om op basis ervan een systematische vergelijking te maken tussen de verschillende technieken. De conclusies in de publicaties zijn van algemene, kwalitatieve aard; kwantitatieve conclusies vertonen grote verschillen onderling<sup>26</sup>. Dit laatste is te wijten aan het feit dat de opzet van en de rapportage over de verschillende studies grote inconsistenties vertonen. In de studies past men fasciectomie (partiële of totale fasciectomie) toe, maar het is onduidelijk of de gehanteerde technieken in de studies dezelfde zijn. De vaak summiere beschrijving van de studie-opzet maakt het niet mogelijk om te beoordelen in hoeverre de toegepaste technieken uitwisselbaar zijn. Daarnaast spelen een aantal andere inconsistenties/onvolkomenheden:

- de beschrijving van patiëntkarakteristieken is onvolledig en niet gestandaardiseerd;
- de definities van primaire en secundaire uitkomstmaten zijn niet gestandaardiseerd. De onderzoekers hanteren verschillende definities en verschillende (objectieve) meet- en testmethoden;
- instrumenten voor subjectieve effectmeting vanuit het perspectief van de patiënt (patient-based outcome measurement) zijn weinig toegepast en zijn soms niet gevalideerd. Daardoor zijn de resultaten niet vergelijkbaar;
- overeenstemming over tijdstippen voor follow-up metingen en totale follow-up tijd ontbreekt.

35 De systematische review van Crean et al<sup>8</sup> trekt op basis van gegevens uit 48 publicaties over 46 unieke studies conclusies over de effecten van fasciectomie en fasciotomie bij M. Dupuytren. De conclusies zijn per primair eindpunt echter steeds op een andere selectie van de 46 studies gebaseerd.

Voor de korte termijn positieve effecten van fasciectomie (< 6 maanden ná de operatie) baseert de review zich op gegevens van een zestal studies. Over de selectie en de kwaliteit van de studies ontbreekt specifieke informatie. De review concludeert vervolgens dat patiënten behandeld met fasciectomie een gemiddelde verbetering van 70% ondervonden (range van 58 -79%). Niet duidelijk is hoe dit percentage is berekend en of het betrekking heeft op percentage 'afname contractuur' over alle patiënten of over alle gewrichten (sommige patiënten worden aan meer dan één gewricht behandeld). Ook is niet duidelijk hoe vermindering van contractuur per gewricht omgerekend is naar een percentage dat betrekking heeft op patiënten. In sommige studies is er per patiënt meer dan één gewricht geopereerd.

Volgens Crean et al<sup>8</sup> varieert het recidiefpercentage (lange termijn effectmaat) van fasciectomie tussen 0,5 - 85% (mediaan 30% na 3,5 jaar). Dit percentage is afgeleid uit 11 studies met follow-up resultaten tot > 10 jaar. Deze studies betreffen een andere selectie dan de studies waarop de uitspraak over de korte termijn effecten van fasciectomie is gebaseerd. Slechts een deel van deze studies betreft prospectief onderzoek.

#### Conclusie.

Omdat er geen studies beschikbaar zijn waarin collagenase rechtstreeks vergeleken is met fasciectomie, kan een vergelijking alleen plaats vinden op basis van een indirecte vergelijking. Een indirecte vergelijking is echter niet mogelijk. Op basis van de uitgevoerde studies kan geen eenduidige kwantitatieve conclusie getrokken worden over de resultaten en de effectiviteit van fasciectomie, vanwege grote inconsistenties in de opzet en uitvoering ervan. Vervolgens zijn er ook nog grote verschillen in uitkomstmaten, patiëntenkarakteristieken en follow-up tussen de

studies waarin fasciectomy en collagenase zijn onderzocht. Ten slotte ontbreekt bij de studies naar collagenase informatie over de lange termijn effecten, in het bijzonder over een belangrijke uitkomstmaat 'persistentie klinische werkzaamheid'.

5 Om die reden komt de CFH tot de conclusie dat het niet mogelijk is op basis van de huidige gegevens een onderbouwde uitspraak te doen over de gunstige effecten van collagenase in vergelijking tot fasciectomy.

### 3.b. Ongunstige effecten

#### Evidentie.

10 De meest frequent gemelde bijwerkingen ( $\geq 1:10$ ) die zijn opgetreden tijdens de klinische onderzoeken met collagenase waren lokale reacties op de injectieplaats, zoals lokaal oedeem en pijn (op/rond de injectieplaats), contusie (waaronder ecchymose), bloeding en pijn op de injectieplaats<sup>18, 19, 20, 23, 24</sup>. Reacties op de injectieplaats kwamen zeer vaak voor en traden bij de overgrote meerderheid van de patiënten op, maar waren meestal licht tot matig van ernst en verdwenen over het algemeen binnen één tot twee weken na de injectie. De ernstige bijwerkingen die met betrekking tot collagenase werden gerapporteerd waren drie gevallen van peesruptuur, 15 één geval van tendinitis, één geval van ander ligamentletsel en één geval van Complex Regionaal Pijn Syndroom (zie **tabel 11**). De pees- en ligamentletsels traden op tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma. Na toedieningsinstructie van de betrokken arts-onderzoekers hebben deze zich niet meer voorgedaan. Collagenase is door EMA geregistreerd op voorwaarde dat na een 20 afgesproken termijn gegevens aangeleverd worden ter evaluatie van dit trainingsprogramma. Het CBG heeft aan gebruikers van collagenase (Xiapex®) in Nederland de toepassing van het Risk Management Plan opgelegd.

**Tabel 11. Ernst en frequentie van ongunstige effecten met collagenase bij behandeling van patiënten met M. Dupuytren [SPC Xiapex]<sup>21</sup>**

---

*zeer vaak voorkomende ongunstige effecten ( $\geq 1:10$ )*

Lymfadenopathie

Pruritus

Ecchymose

pijn in extremiteit

perifeer oedeem

bloeding op injectieplaats

pijn op injectieplaats

zwellings van injectieplaats

Gevoeligheid

contusie

---

*soms voorkomende ernstige ongunstige effecten bijwerkingen ( $\geq 1:1000$  tot  $< 1:100$ )*

CRPS<sup>1</sup>

trombocytopenie

peesruptuur

ligamentletsel

---

<sup>1</sup> CRPS: Complex Regionaal Pijn Syndroom, vroeger (Sympathische) Reflex Dystrofie genaamd

25 De gegevens over bijwerkingen en complicaties bij fasciectomy uit studies die in dit rapport zijn geïncorporeerd, zijn niet goed vergelijkbaar met gegevens over bijwerkingen uit de collagenase studies. De bijwerkingen verschillen nogal sterk per studie, qua aard (of benaming) en qua 30 incidentie. Tevens geven de meeste studies niet aan welke ongunstige effecten ernstig of niet van voorbijgaande aard zijn. Een globale indruk van complicaties en bijwerkingen ten gevolge van chirurgische behandeling met fasciectomy bij M. Dupuytren krijgt men op basis van de eerder genoemde systematische review over fasciectomy en fasciotomie<sup>8</sup>. Deze review bevat een over-all inventarisatie van alle complicaties en ongunstige effecten die in onderzoeken met fasciectomy zijn gerapporteerd. De belangrijkste ernstige ongunstige effecten zijn zenuw(schade), 35 wondinfecties/problemen met wondgenezing, hematomen, vaatschade en CPRS (Complex Regional Pain Syndrome). De minder ernstige ongunstige effecten van fasciectomy betreffen neuropraxie, paresthesie en hypoaesthesie.

Tabel 12 geeft een overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen uit de studies over fasciectomie(varianten), vergeleken met soortgelijke effecten bij collagenase behandeling<sup>8</sup>. In deze tabel is te zien dat er grote verschillen in incidentie van ongunstige effecten bij fasciectomie(varianten) zijn gevonden. Hierdoor is het niet mogelijk om een eenduidige overall conclusie te kunnen trekken over de incidentie van ongunstige effecten bij fasciectomie.

**Tabel 12. Incidentie van ongunstige effecten van fasciectomie(technieken) en van collagenase bij behandeling van patiënten met M. Dupuytren [Crean et al, 2010]<sup>8</sup>**

	<i>partiële fasciectomie</i>	<i>niet gespecificeerde variant van fasciectomie</i>	<i>collagenase</i>
CRPS <sup>1</sup>	1,3 - 18,5	2,3	0,1
pijn	2,4 - 48	82,5 - 85	3,4
arteriële schade	1,9 - 9,7	2 - 16,5	-
hematoom/ecchymose/contusie/bloeding	0 - 25	-	77,7
neuropraxie <sup>2</sup>	0,4 - 46	24 - 46	4,5
zenuwbeschade	0 - 13	1,5 - 12,5	0
huidafwijkingen	0 - 26	1,5 - 12,5	16,3
infecties	0 - 9,6	20 en 24,7	0
peesandoeningen (rupturen)	0 en 0,2	-	0,3
<b>overig</b>			
perifeer oedeem			77,4
pijn op injectieplaats	-	-	40,6
pijn in extremiteit	-	-	36,2
bloeding van injectieplaats	-	-	34,1
gevoeligheid	-	-	28,7
zwellen van injectieplaats	-	-	24,1
pruritus	-	-	12,6
lymfadenopathie	-	-	11,1
bloedblaar	-	-	9,0
pijn in de schouder	-	-	6,7

<sup>1</sup> CRPS: Complex Regionaal Pijn Syndroom

<sup>2</sup> neuropraxie: milde beschadiging aan een zenuw, vergezeld van voorbijgaande motore uitval, zonder spieratrofie en peesreflex veranderingen. Compleet herstel is de regel, meestal op korte termijn (< 6 maanden).

### Conclusie.

Het is niet mogelijk om een kwantitatieve uitspraak te doen over de bijwerkingen bij injectie met collagenase in vergelijking met fasciectomie vanwege de grote verschillen in de wijze van rapportage van bijwerkingen tussen de studies. Alleen in kwalitatieve zin is een uitspraak mogelijk over de verschillen in ongunstige effecten. Bij fasciectomie worden als ongunstige effecten pijnklachten, Complex Regionaal Pijn Syndroom (CRPS), wondgenezingsproblemen, hypoaesthesie, zenuwbeschade (o.a. neuropraxie) en infectie genoemd. Bij collagenase injectie worden vaak contusie, ecchymose en hematoom genoemd, en diverse huidklachten. De meeste ongunstige effecten van collagenase hebben betrekking op de injectieplaats, zijn niet ernstig en verdwijnen zonder interventie, hoewel ook scheuring van de huid is gerapporteerd. Twee ernstige ongunstige effecten na injectie met collagenase, peesrupturen en ligamentletsels, hebben een lage incidentie en zijn geassocieerd met onervarenheid en gebrek aan techniek bij de toedienende arts. Training en voorlichting van de behandelend arts kunnen deze bijwerkingen voorkomen.

### 3.c. Ervaring

**Tabel 13. Ervaring met collagenase en fasciectomie bij behandeling van patiënten met M. Dupuytren\***

	<i>collagenase</i>	<i>fasciectomie</i>
<i>bepert</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000	is sinds februari 2010 beschikbaar voor VS	

patiëntjaren (chronische medicatie)	markt. Sinds april 2011 beschikbaar in NL
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	vindt sinds jaren '60 uitgebreide toepassing (in NL gemiddeld 6700x/jaar)
*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.	

## Conclusie.

De ervaring met collagenase is beperkt tot klinische studies en één jaar ervaring door de commerciële beschikbaarheid van het geneesmiddel Xiapex® in de Verenigde Staten. De ervaring met fasciectomie is zeer ruim, hoewel er geen wetenschappelijke onderbouwing is vóór, noch overeenstemming over de meest effectieve techniek van fasciectomie (zie **tabel 13**).

### 3.d. Toepasbaarheid

#### Contra-indicaties

Collagenase is gecontraïndiceerd bij overgevoeligheid voor collagenase of één van de hulpstoffen.

#### Specifieke groepen

Er zijn voor behandeling met collagenase geen verschillen met betrekking tot toepassingscriteria, vergeleken met fasciectomie. Collagenase is toepasbaar bij volwassenen met een palpabele streng in de hand(palm) of vingers die ook voldoen aan criteria om in aanmerking te komen voor fasciectomie. Bij kinderen (0-18 jaar) komt M. Dupuytren nauwelijks voor zodat gebruik van collagenase niet aan de orde is.

#### Interacties

Omdat er geen kwantificeerbare systemische blootstelling optreedt, zijn er geen formele interactiestudies tussen collagenase en andere geneesmiddelen verricht.

Er zijn geen klinische aanwijzingen voor een interactie tussen tetracycline en afgeleide producten van anthraquinon enerzijds en collagenase anderzijds, maar in vitro blijken afgeleide producten van anthraquinon wel matrix-metalloproteïnase-gemedieerde collageendegradatie te remmen (in farmacologisch relevante concentraties). In de periode tot 14 dagen ná het gebruik van tetracycline-antibiotica wordt daarom het gebruik van Xiapex® bij patiënten afgeraden. Eveneens wordt collagenase ontraden bij patiënten die binnen 7 dagen voorafgaand aan de therapie met collagenase, antistolling hebben gebuikt, met uitzondering van maximaal 150 mg acetylsalicylzuur per dag.

## Conclusie.

De patiëntengroepen bij welke behandeling met collagenase of met fasciectomie kan worden toegepast zijn vergelijkbaar.

### 3.e. Gebruiksgemak

Herhaaldelijke injectie van collagenase bij een patiënt is mogelijk, tot acht maal (voor de behandeling van hetzelfde gewricht of meerdere gewrichten). Injectie van collagenase is toegestaan in één palpabele streng tegelijk. Per palpabele streng mogen drie injecties gegeven worden, met tussenpozen van 4 weken tussen elke injectie. Er treedt geen vorming van littekenweefsel op. De injectie van collagenase is weinig invasief en kan poliklinisch plaatsvinden, maar vereist vaardigheid en training van de arts. Bij onjuiste injectie bestaat de kans op ernstige complicaties. Een controle is nodig 24 uur ná de injectie. Indien de streng niet spontaan is gebroken of opgelost, kan disruptie door de arts plaatsvinden door actief strekken van het gewricht. Vingeroefeningen en spalken worden gedurende 3-4 maanden aanbevolen, maar ca. 2,5 dag ná de injectie zijn normale activiteiten mogelijk (**tabel 14**).

Fasciectomie betekent een dagopname in een kliniek voor een operatie onder volledige of regionale anaesthesie. Herstel van de operatie duurt ca. 3 - 9 weken. De patiënt heeft fysiotherapie nodig en dient het gewricht 's nachts te spalken om de behaalde resultaten te behouden. Controle op wondgenezing en infecties is aangewezen (**tabel 14**).

5 Bij fasciectomie is méér dan 2-3 keer opereren van één aangedane hand niet wenselijk vanwege de vorming van littekenweefsel en verklevingen, die een verhoogd risico op complicaties geven. Daardoor leveren vervolgooperaties slechtere resultaten op. Per operatie kunnen echter meerdere strengen en gewrichten gelijktijdig behandeld worden. Ook bij fasciectomie heeft de vaardigheid van de chirurg invloed op het succes van de operatie.

**Tabel 14. Gebruiksgemak van collagenase en fasciectomie bij behandeling van patiënten met M. Dupuytren**

	<i>collagenase</i>	<i>fasciectomie</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	injectie in palpabele streng	chirurgische techniek	collagenase injectie is geen invasieve ingreep
toedieningsfrequentie	1 x per 4 weken, tot 8 injecties/patiënt	eenmalige operatie	
herstelperiode	3 - 4 maanden, ná 2,5 dag activiteiten mogelijk	3 weken - 2 maanden, eerste 3 weken beperkte activiteiten mogelijk	collagenase: minder controle en revalidatie nodig en eerder activiteiten mogelijk.

### **Conclusie.**

10 De behandeling met collagenase zal voor een patiënt minder belastend zijn dan fasciectomie, doordat een injectie minder invasief is en de herstelperiode korter. Er is minder revalidatie nodig en de pijnklachten lijken van andere aard te zijn en van kortere duur. Behandeling met collagenase kan poliklinisch plaatsvinden en er zijn geen OK-faciliteiten nodig. Zowel bij collagenase-injectie als bij fasciectomie is de vaardigheid en de techniek van de behandelend arts van invloed op het eindresultaat.

### **3.f. Eindconclusie therapeutische waarde**

15 Op basis van een vergelijking tussen collagenase studies en fasciectomie studies is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de effectiviteit van collagenase ten opzichte van (partiële) fasciectomie. Een indirecte vergelijking is niet mogelijk gezien de grote verschillen in patiëntenkarakteristieken, uitkomstmaten en follow-up duur tussen de studies met fasciectomie onderling. Bovendien ontbreken er langetermijngegevens over de persistentie van de klinische werkzaamheid van collagenase, een belangrijke uitkomstmaat voor de behandeling van M. Dupuytren. Voor wat betreft de ongunstige effecten van collagenase is het evenmin mogelijk om een eenduidige conclusie te trekken ten opzichte van fasciectomie, hoewel deze bij collagenase meestal zonder interventie verdwijnen. Ten opzichte van chirurgische behandeling door middel van fasciectomie is het gebruiksgemak van collagenase hoger, vanwege toediening via een injectie in plaats van een chirurgische interventie.

20 Op basis van het ontbreken van gegevens om de therapeutische waarde ten opzichte van fasciectomie te kunnen bepalen luidt de conclusie dat voor de behandeling van een contractuur van Dupuytren (M. Dupuytren) met een palpabele streng de toepassing van collagenase *clostridium histolyticum* een therapeutische minderwaarde heeft.

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH**

### **4.a. Claim van de fabrikant**

35 De fabrikant van collagenase *clostridium histolyticum* (Xiapex®) claimt een meerwaarde voor het geneesmiddel, op grond van een gelijke effectiviteit, maar met minder bijwerkingen en een groter gebruiksgemak dan de vergelijkende behandeling van fasciectomie.

### **4.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

40 Vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies tussen collagenase en fasciectomie is het oordeel gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen collagenase studies en fasciectomie studies. Er zijn slechts enkele recente prospectieve, gecontroleerde gerandomiseerde studies die fasciectomie onderzoeken, steeds ten opzichte van een andere chirurgische techniek. Op basis van deze studies is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de effectiviteit van collagenase ten opzichte van die van (partiële) fasciectomie. Een indirecte vergelijking is niet mogelijk gezien de grote verschillen in patiëntenkarakteristieken, uitkomstmaten en follow-up duur tussen de studies met fasciectomie onderling. Bovendien ontbreken er langetermijngegevens over de persistentie

van de klinische werkzaamheid van collagenase, een belangrijke uitkomstmaat voor de behandeling van M. Dupuytren. De CFH concludeert dat collagenase *clostridium histolyticum* voor de behandeling van een contractuur van Dupuytren (M. Dupuytren) met een palpabele streng een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van chirurgische behandeling door fasciectomie.

## 5. Literatuur

1. Townley WA, Baker R, Sheppard N et al. Dupuytren's contracture unfolded. *BMJ* 2006 Feb 18;332(7538):397-400. Review.
2. Shih B, Bayat A. Scientific understanding and clinical management of Dupuytren disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Dec;6(12):715-26. Epub 2010 Nov 9. Review.
3. Peters-Veluthamaningal C, Willems W, Smeets JGE et al. NHG-standaard Hand- en polsklachten (M91). *Huisarts Wet* 2010;53(1):22-39.
4. De Smet et al. *Handchirurgie, Hoofdstuk 17. De ziekte van Dupuytren:187 -190.* Garant Uitgeverij 1999. ISBN 90-5350-910-0.
5. Degreeef I, De Smet L. A high prevalence of Dupuytren's disease in Flanders. *Acta Orthop Belg* 2010; 76(3):316-320.
6. Overbeek AJ, Penning-van Beest FJA, Heintjes E et al. Dupuytren's contracture: a retrospective database analysis to determine hospitalizations in the Netherlands. *BMC Research Notes* 2011, 4:402. <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/4/402>.
7. Tubiana R, Michon J, Thomine JM. Scheme for the assessment of deformities in Dupuytren's disease. *Surg Clin North Am* 1968; 48(5):979-984.
8. Crean SM, Gerber RA, Hellio Le Graverand MP 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* 2011 June;36(5):396-407.
9. Flatt AE. The Vikings and Baron's Dupuytren's disease. *BUMC Proc* 2001;14:378-384.
10. Hindocha S, Stanley JK, Watson S et al. Dupuytren's diathesis revisited: Evaluation of prognostic indicators for risk of disease recurrence. *J Hand Surg Am* 2006; 31(10):1626-1634.
11. Rijssen van AL, Werker PMN. Stand van zaken behandeling van de ziekte van Dupuytren: een overzicht van de mogelijkheden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A129.
12. Degreeef I, De Smet L. Dupuytren's disease: a predominant reason for elective finger amputation in adults. *Acta Chir Belg* 2009;109:494-497.
13. Watson HK, Fong D. Dystrophy, recurrence and salvage procedures in Dupuytren's contracture. *Hand Clin* 1991;7(4):7451-7455; discussion 757-8. Review.
14. Van Rijssen AL, Ter Linden H, Werker PMN. 5-Year results of randomized clinical trial on treatment in Dupuytren's disease: percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy. *Plast and Reconstr Surg Advance Online Art* 2011. DOI:10.1097/PRS.0b013e31823aea95.
15. Data on file: A+A Dupuytren's disease chart audit study in Europe. 2010.
16. Gegevens uit DBC-Informatiesysteem (DIS), april 2011. DBC-Onderhoud. Utrecht.
17. Verslag en aanwezigheidslijst adviesraadvergadering M. Dupuytren en collagenase, 23 februari 2011 te Utrecht.
18. Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. *J. Hand Surg* 2007; Vol. 32(6): 767-774.
19. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR et al; CORD I Study Group. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med*. 2009; 361(10):968-979.
20. Gilpin D, Coleman S, Hall S et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am*. 2010; 35(12):2027-2038.
21. CHMP/EMA. SPC Xiapex® -EMA/H/C/002048. Londen. 28 Febr 2011. Geraadpleegd in oktober 2011 via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002048/WC500103373.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002048/WC500103373.pdf)
22. CHMP/EMA. EPAR Collagenase clostridium histolyticum (Xiapex®) EMA/H/C/2048. Londen: CHMP/EMA, 2011. Geraadpleegd in oktober 2011 via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002048/WC500103376.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002048/WC500103376.pdf)
23. Badalamente MA, Hurst LC. Enzyme injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am*. 2000; 25(4):629-636.
24. Badalamente MA, Hurst LC, Hentz VR. Collagen as a clinical target: nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am*. 2002; 27(5):788-798.
25. Watt AJ, Curtin CM, Hentz VR. Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: a 8-year follow-up. *J Hand Surg Am*. 2010 Apr; 35(4):534-539.
26. Becker GW, Davis TRC. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease – a systematic review. *J Hand Surg Eur Vol* 2010 35:623 originally published online 9 July 2010. DOI: 10.1177/1753193410376286. <http://jhs.sagepub.com/content/35/8/623>
27. Citron ND, Nunez V. Recurrence after surgery for Dupuytren's disease: a randomized trial of two skin incisions. *J Hand Surg Br*. 2005 Dec; 30(6):563-566. Epub 2005 Sep 6.

28. Van Rijssen AL, Gerbrandy FSJ, Ter Linden H et al. A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: a 6-week follow-up study. *J Hand Surg* 2006; Vol. 31A(5):717-725.
- 5 29. Ullah AS, Dias JJ, Bhowal B. Does a 'firebreak' full-thickness skin graft prevent recurrence after surgery for Dupuytren's contracture? *J Bone Joint Surg (Br)*. 2009; 91-B(3):374-378.
30. Skoff HD. The surgical treatment of Dupuytren's contracture: a synthesis of techniques. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 113(2):540-544.
31. Hunsaker FG, Cioffi DA, Amadio PC et al. The American Academy of Orthopaedic Surgeons outcomes instruments: normative values from the general population. *J Bone Joint Surg*. 2002; 84A:208-215.
- 10 32. Veehof MM, Slegers EJ, Van Veldhoven NH et al. Psychometric qualities of the Dutch language version of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire (DASH-DLV). *J Hand Ther* 2002; 15:347-354.
- 15 33. Dias JJ, Bhowal B, Wildin CJ et al. Assessing the outcome of disorders of the hand: is the patient evaluation measure reliable, valid, responsive and without bias? *J Bone Joint Surg (Br)* 2001; 83:235-240.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 april 2012.*

- 20 *De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 19 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## Bijlage 1

### Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

- 5 **CFH-advies**  
Het niet mogelijk een uitspraak te doen over de therapeutische waarde van collagenase ten opzichte van fasciectomie, de vergelijkende chirurgische behandeling bij de ziekte van Dupuytren, vanwege het ontbreken van geschikte vergelijkende studies. In het bijzonder ontbreken gegevens ten aanzien van het recidiefpercentage van de ziekte na behandeling met collagenase (na een
- 10 periode langer dan 2 jaar). Om die reden komt de CFH tot de conclusie dat het niet mogelijk is op basis van de huidige gegevens een onderbouwde uitspraak te doen over de gunstige effecten van collagenase in vergelijking tot fasciectomie.

15

#### Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	<i>collagenase (Xiapex®)</i>
prijs* per injectie (flacon met poeder voor injectie 0,9 mg; met solvens 3 ml).	<b>€ 990,- excl. BTW</b>
kosten voor 1,99 injectie (gewogen gemiddelde uit klinische studies, nodig voor klinisch succes per patiënt)	<b>€ 1956,-</b>

\*Bron: Z-index. [januari 2012]