



CARTA AL DIRECTOR

Colagenasa *Clostridium histolyticum* para la enfermedad de Dupuytren: una estrella fugaz



Colagenasa *Clostridium histolyticum* for Dupuytren's disease: A shooting star

Sr. Director:

La aparición en el mercado de la colagenasa *Clostridium histolyticum* (CCH) en 2011 supuso un cambio en la perspectiva de tratamiento de la contractura de Dupuytren (CD). La proliferación de cirujanos que preferían un tratamiento menos agresivo frente a este problema fue en aumento, considerándose una alternativa terapéutica habitual para la CD hasta finales del año 2019, cuando súbitamente dejó de comercializarse en nuestro país.

Esta decisión lleva implícitos varios hechos que deberían ser constatados y que nos afectan en mayor o menor medida. A favor del fármaco, y con ello a favor de nuestras conciencias, se debe decir que la decisión no se ha debido a problemas médicos como la aparición de efectos secundarios, toxicidad o carcinogénesis. En contra, hay que decir que la decisión ha sido unilateral desde EE. UU. y que atiende meramente a motivos económicos. Aunque no hay un comunicado oficial, posiblemente la principal razón que ha llevado a todo esto sea el precio del vial, que en EE. UU. ronda los 3.250 \$ y en Europa oscila según países, siendo en España el precio 725 €, reportando beneficios mucho menores y teniendo que destinarse parte de los mismos, además, a la distribuidora. Probablemente la compra de Auxilium (Auxilium Pharmaceuticals Inc., Pennsylvania, EE. UU.) por Endo (Endo Pharmaceuticals Inc., Westbury, NY, EE. UU.) en enero del 2015 haya provocado un cambio de políticas de empresa. Ya vimos en 2013 que hubo una primera crisis en la comercialización de la CCH cuando Pfizer Europa (Pfizer Europe Inc., Surrey, Reino Unido) abandonó su proyecto de establecer la CCH como casi el único tratamiento para la ED a través de una política comercial y publicitaria muy agresiva, motivo por el cual, se llegó al acuerdo de establecer el uso reglado de la CCH por cirujanos ortopédicos, preferiblemente especialistas en cirugía de mano y con una formación adecuada en la administración del tratamiento.

Me han consultado desde diversos ámbitos si otra empresa u otra forma farmacéutica estarían disponibles

para el tratamiento con colagenasa de la ED. Las posibilidades son muy escasas atendiendo a varios motivos. El primero y más importante es que los estudios clínicos desarrollados en humanos corresponden a una forma patentada y purificada de CCH, las denominadas AUX-I y AUX-II (ficha técnica). A pesar de que los usos industriales y médicos de la CCH son conocidos desde hace años, la aplicación de otras formas farmacéuticas no es posible al tratarse de un producto biológico. Hay que tener en cuenta que el término colagenasa se refiere tan solo a la denominación del efecto de una enzima (degradación del colágeno) y que la composición química de la colagenasa producida puede que no sea la misma, al igual que la especificidad que tiene Xiapex® (Endo Pharmaceuticals Inc., Westbury, NY, EE. UU.) por los colágenos I y III como sustratos.

En segundo lugar, aunque con posiblemente más peso, se encuentra el motivo económico. La diferencia tan ostensible de precio es un hándicap importante y la reintroducción en Europa a un precio mayor no parece que fuera bien recibida por los compradores, entre los que se encuentran las administraciones públicas. Además, el perfil de enfermedad tampoco ayuda al no tratarse de un medicamento destinado a una enfermedad muy prevalente, mortal o con impacto social importante.

En tercer lugar, hay que destacar la unilateralidad de la decisión. Desde SOBI (Swedish Orphan Biovitrum AB, Estocolmo, Suecia) indicaron que la decisión había sido única y exclusivamente por parte de Endo Pharmaceuticals, sin negociación ni aviso previo. Esta actitud parece poco predispuesta a abocar en cambio de perspectiva y una reconsideración de la decisión. Desde nuestro punto de vista, coincidimos con los urólogos¹ en plantearnos hasta qué punto es ética la decisión de la retirada del fármaco desde el punto de vista médico.

En cuarto lugar, la valoración prevista a largo plazo tanto en nuestro país (Estudio SPAINCOL) como en el extranjero no va a poder ser llevada a cabo o va a ser obviada en cierta medida en la literatura, al proceder de centros donde la CCH ya no va a ser un tratamiento electivo. Esto puede llevar a la elucubración sin datos objetivos, llegándose a plantear de modo no oficial que la tasa de recidivas a publicar en estos trabajos contravenía el uso de la CCH tal y como la conocemos hoy en día, es decir, la tasa de recurrencias a largo plazo es mucho mayor de la esperada².

Con todo, nos vemos abocados de nuevo a redefinir nuestros protocolos de actuación frente a la CD y nos vemos

<https://doi.org/10.1016/j.recot.2021.03.008>

1888-4415/© 2021 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

abogados a una situación en donde solo en EE. UU. el tratamiento con CCH es una alternativa, mientras que en Europa la opción de tratamiento mínimamente invasivo serán la aponeurotomía con aguja o las fasciotomías. La retirada ha sido global; cuando decimos solo en EE. UU. es que en Australia y Nueva Zelanda también se ha retirado como indica un comunicado de Actelion (Actelion Pharmaceuticals Ltd, Allshwill, Suiza), la distribuidora en esos países de Xiapex®. Esto va a dificultar a la llegada consensos, como la reciente unificación de criterios sobre la definición de recurrencia, afectando a la validez de resultados al no poder compararse resultados fuera de EE. UU. e incluso impidiendo la posibilidad de realización de metaanálisis por sesgos como la dispersión geográfica.

En conclusión, podemos decir que la cita de John T. Hueston en la que parafraseaba a Martin Luther King³ «I have a dream, that Dupuytren contracture will be treated with no surgical procedures...» tendrá que esperar bien al fin de la patente de la CCH en EE. UU. y la comercialización por otra farmacéutica, o bien a la aparición de un nuevo tratamiento, pero en una enfermedad en la que los cambios en el tratamiento han sido tan lentos y poco revolucionarios en los últimos 100 años, va a ser realmente complicado por no decir utópico.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia v.

Financiación

No se han recibido fondos de instituciones tanto públicas como privadas para la realización del presente trabajo.

Conflicto de intereses

El autor del presente manuscrito declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses relacionado con el presente estudio.

Bibliografía

1. Cocci A, Russo GI, Salamanca JIM, Ralph D, Palmieri A, Mondaini N. The end of an era: Withdrawal of Xiapex (*Clostridium histolyticum* Collagenase) from the European Market. *Eur Urol.* 2019;3:660–1.
2. Zhang D, Earp BE, Benavent KA, Blazar P. Collagenase treatment of Dupuytren's Disease with minimum 5-year follow-up: Recurrence, reintervention, and satisfaction. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146:1071–9.
3. Hueston J. Lessons in Dupuytren's disease. *Ann Chir Main Memb Super.* 1992;11:349–54.

R. Sanjuan-Cerveró

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España
Correo electrónico: sanjuan.rafcer@gmail.com