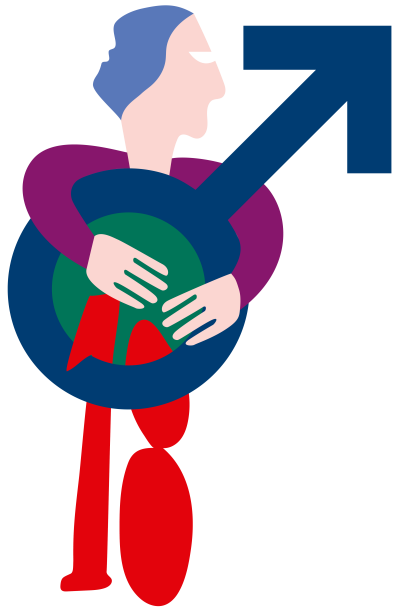


Η χρήση του κλωστηριδίου της κολλαγενάσης στην αντιμετώπιση της νόσου Peyronie: τα μυστικά της εφαρμογής



Δημήτριος Μπορούσας
Χειρουργός Ουρολόγος

**ANDROLOGY
UPDATE
2018**

Κλινικές
δεξιότητες
στην
Ανδρολογία

Conflict of Interest

- During the last three years, we have received educational and research grants from scientific societies and pharmaceutical companies.
- None of these can be considered as conflict of interest for this lecture.



*It comes to a point when
things just don't work.*

Το **Xiapex** είναι ένα λυοφιλοποιημένο προϊόν για παρεντερική χορήγηση που περιέχει **κολλαγενάση από *clostridium histolyticum*** η οποία αποτελείται από δύο κολλαγενάσες με καθορισμένο λόγο μάζας



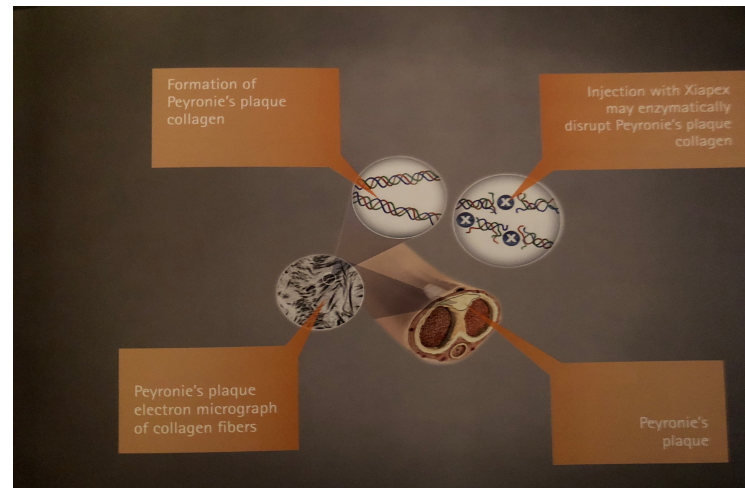
ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

- **Σύσπαση παλαμιαίας απονεύρωσης (Durygtren)**

Η ένεση του Χίαρεχ σε μια ρικνωμένη χορδή, που αποτελείται κυρίως από διάμεσο κολλαγόνο τύπου I και III, έχει ως αποτέλεσμα την ενζυματική διάσπαση της χορδής.

- **Νόσος του Peyronie**

Τα σημεία και συμπτώματα της νόσου του Peyronie προκαλούνται από μια πλάκα κολλαγόνου. Η ένεση του Χίαρεχ σε μια πλάκα του Peyronie, που αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ενζυματική διάσπαση της πλάκας. Μετά από αυτήν τη διάσπαση της πλάκας, η παραμόρφωση καμπύλωσης του πέους και η ενόχληση του ασθενούς που προκαλούνται από τη νόσο του Peyronie μειώνονται.



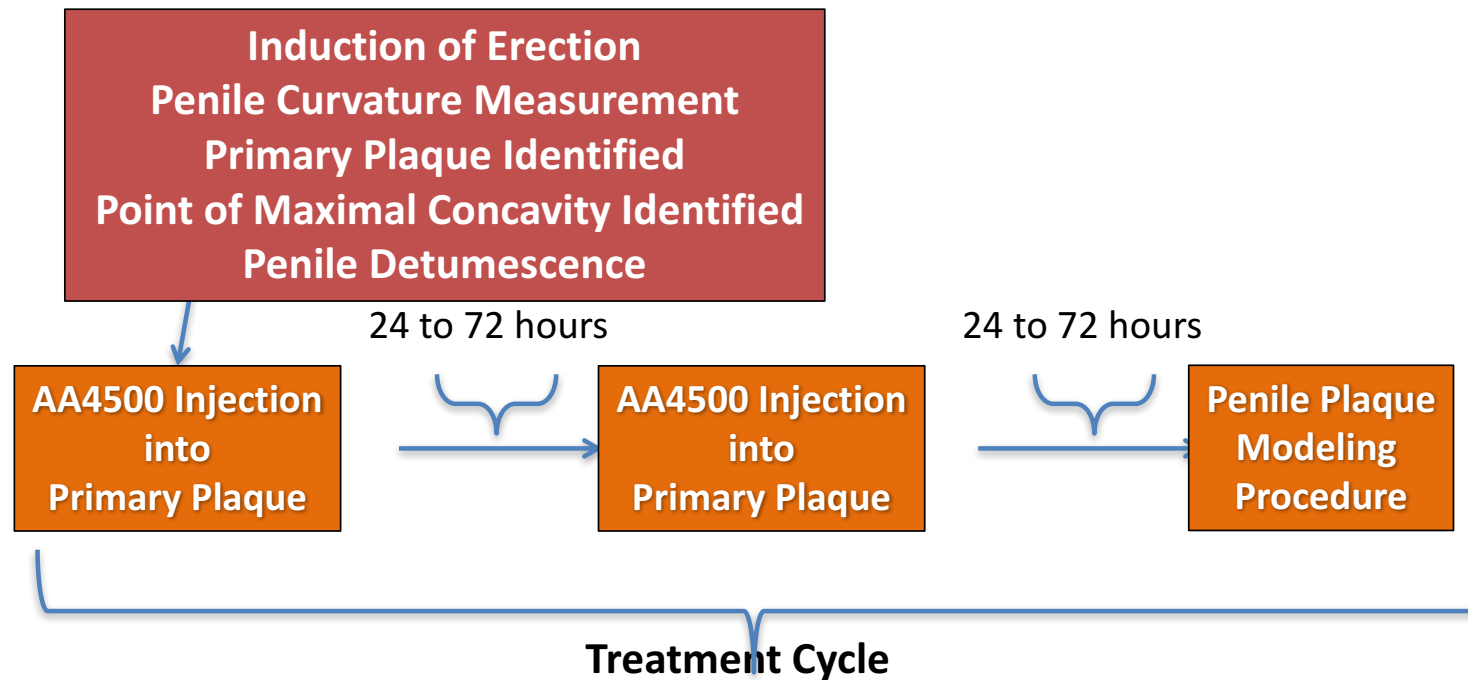
Xiapex is supported by high-quality studies in PD⁶

Study	Patients	Interventions	Patients	Primary assessments
Gelbard et al. (1993) ¹ Phase I	49	<ul style="list-style-type: none"> CCH 6,000 U CCH 10,000 U CCH 14,000 U Placebo 	3 mo	Subjective treatment response supported by objective penile curvature and plaque size measurement
Study AUX-CC-801 Gelbard et al. (2012) ² Phase IIb	147	<ul style="list-style-type: none"> CCH 0.58 mg + penile modelling CCH 0.58 mg Placebo + penile modelling Placebo 	36 wk	Change in penile curvature Change in PDQ domain scores
IMPRESS I and II ³ Studies AUX-CC-803 and AUX-CC-804 Phase III	832	<ul style="list-style-type: none"> CCH 0.58 mg + penile modelling Placebo + penile modelling 	52 wk	Change in penile curvature Change in PDQ Symptom Bother domain score
IMPRESS III ⁴ Study AUX-CC-802 Phase III	347	<ul style="list-style-type: none"> CCH 0.58 mg + penile modelling 	36 wk	Change in penile curvature Change in PDQ Symptom Bother domain score

Abbreviations: CCH: collagenase clostridium histolyticum; PDQ: Peyronie's Disease Questionnaire

References: 1. Gelbard MK, et al. J Urol 1993;149:56-8; 2. Gelbard M, et al. J Urol 2012;187:2268-74; 3. Gelbard M, et al. J Urol 2013;190:199-207; 4. Levine LA, et al. J Sex Med 2015;12:248-58.

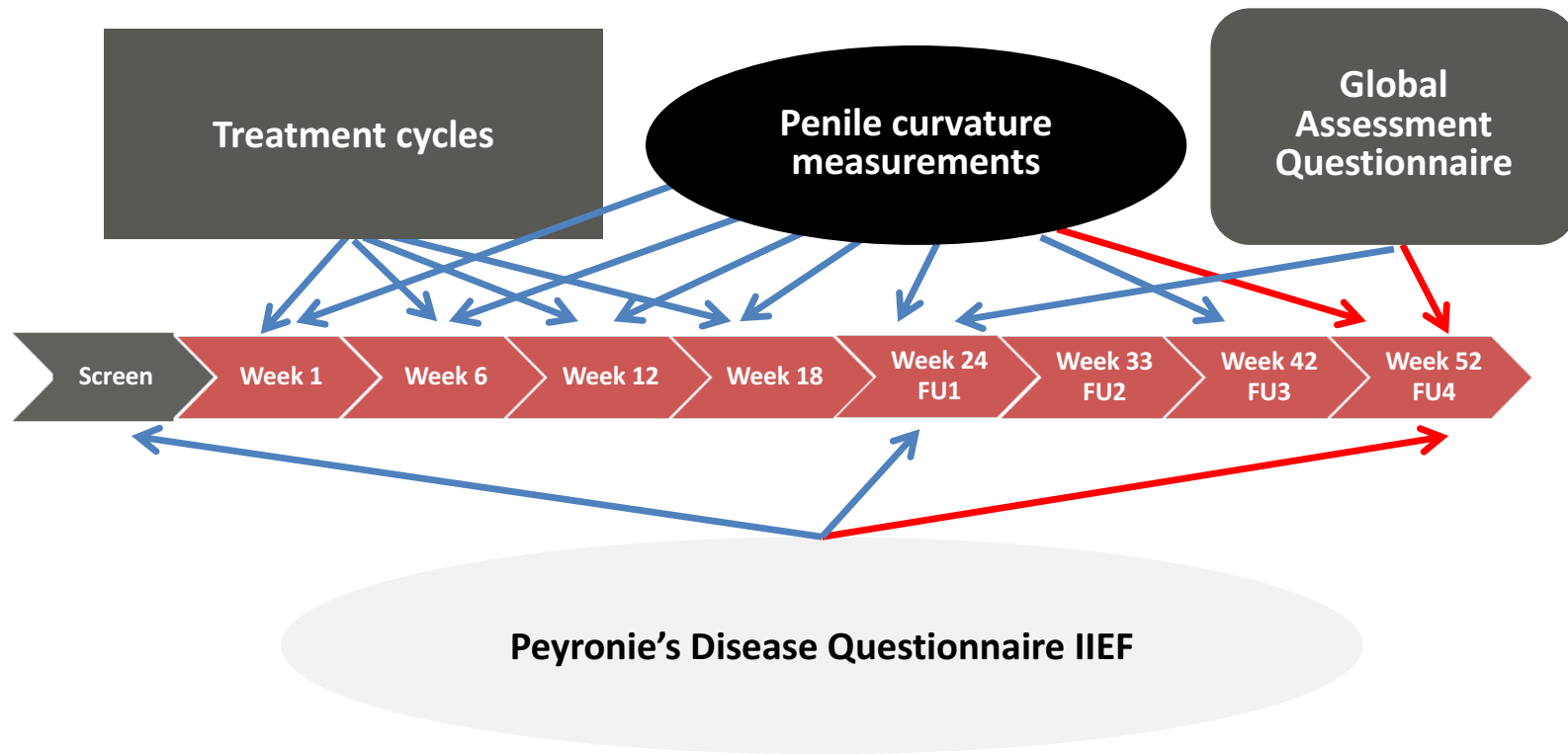
IMPRESS Treatment Cycle



Subjects may receive up to 4 treatment cycles (up to 8 injections) = 1 “treatment course”

Each treatment cycle is separated by 6 weeks

IMPRESS Study Timeline



Επιλογή ασθενών μελετών

- Κάμψη 30-90°
- Οχι ενεργή νόσο
- Οχι έντονα ασβεστοποιημένη πλάκα
- Οχι μολυσματική νόσο
- Οχι διήθηση απο καλοήθη ή κακοήθη μάζα
- Όχι σχήμα κλεψύδρας
- Οχι θρόμβωση παχιαίας αρτηρίας ή φλέβας του πέους
- Οχι πρόσθια καμπύλωση
- Οχι χορδή ή υποσπαδία

IMPRESS Peyronie's Disease Questionnaire

Psychological and Physical Symptoms

6 items with
Likert-type
response
scale (0-4)

Domain score
0-24

Penile Pain

3 items with
numeric
response
scale (0-10)

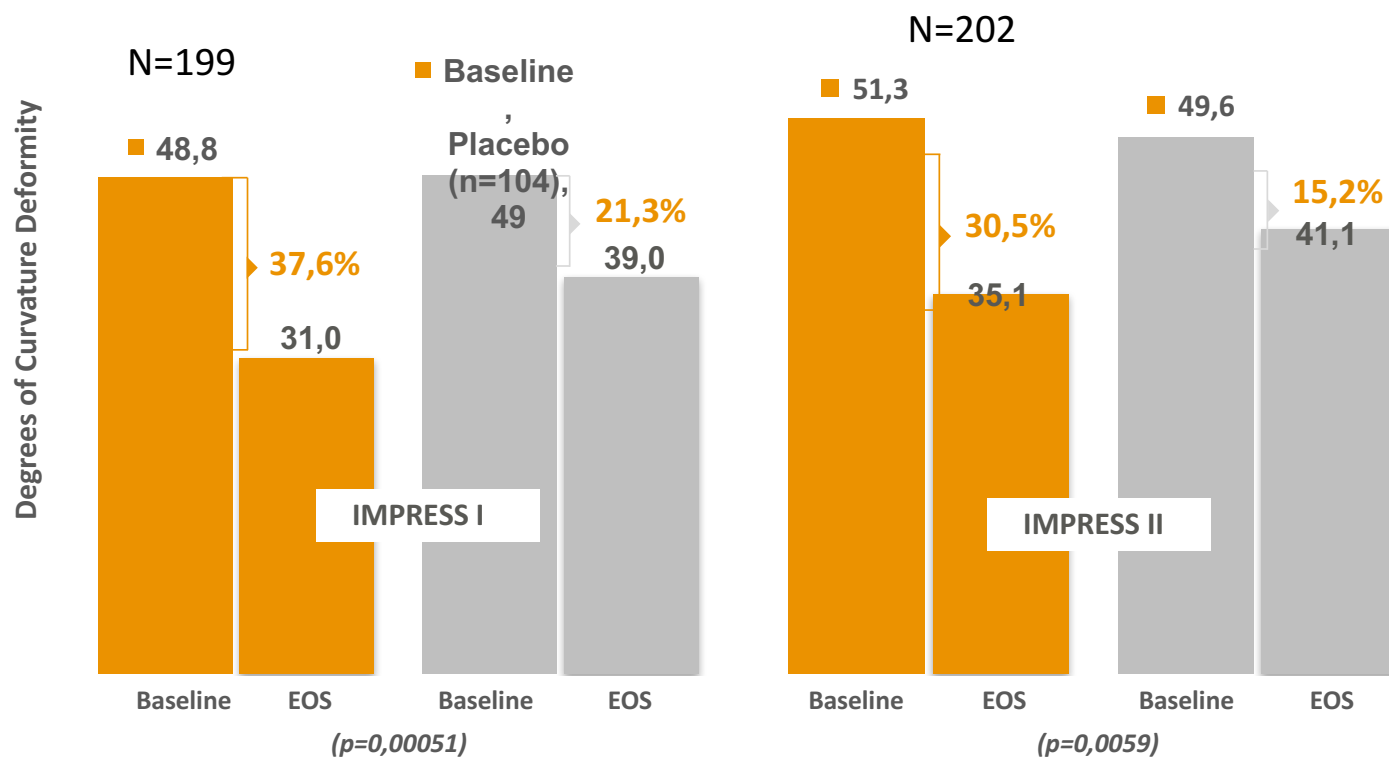
Domain score
0-30

Symptom Bother

4 items with
Likert type
response
scale (0-4)

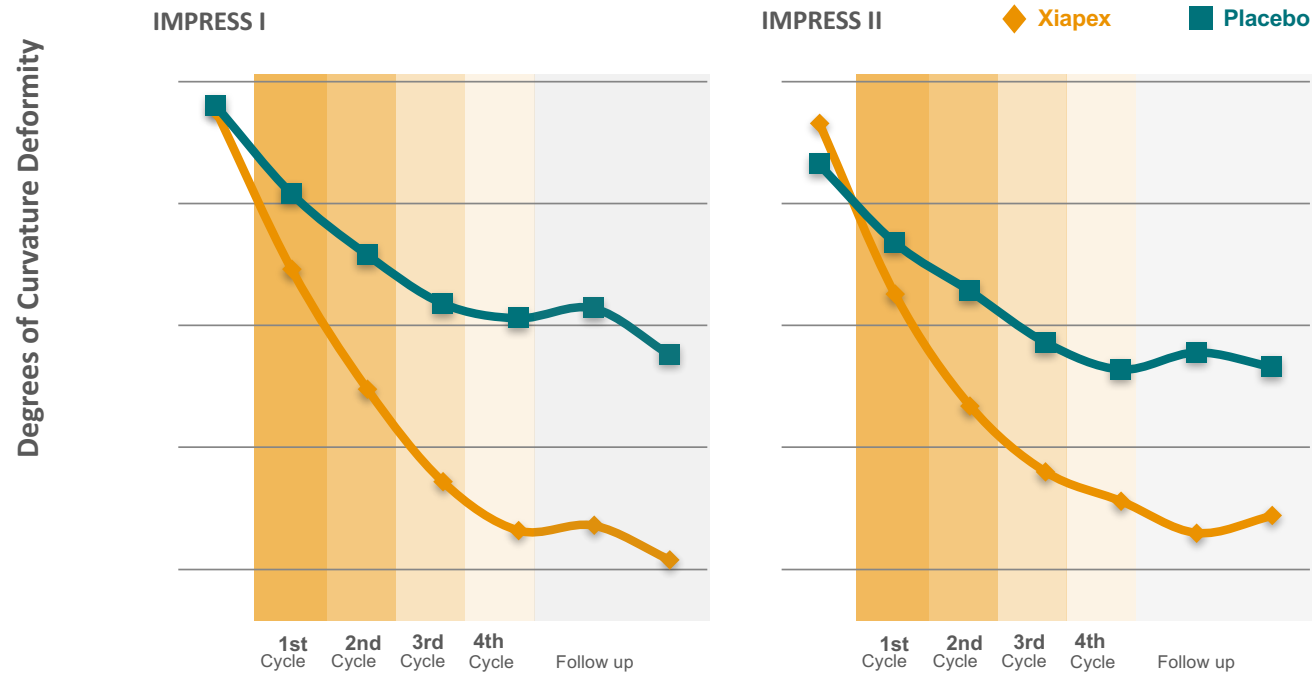
Domain
Score 0-16

Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην καμπύλωση του πέλους από την έναρξη της μελέτης μέχρι την 52^η εβδομάδα.



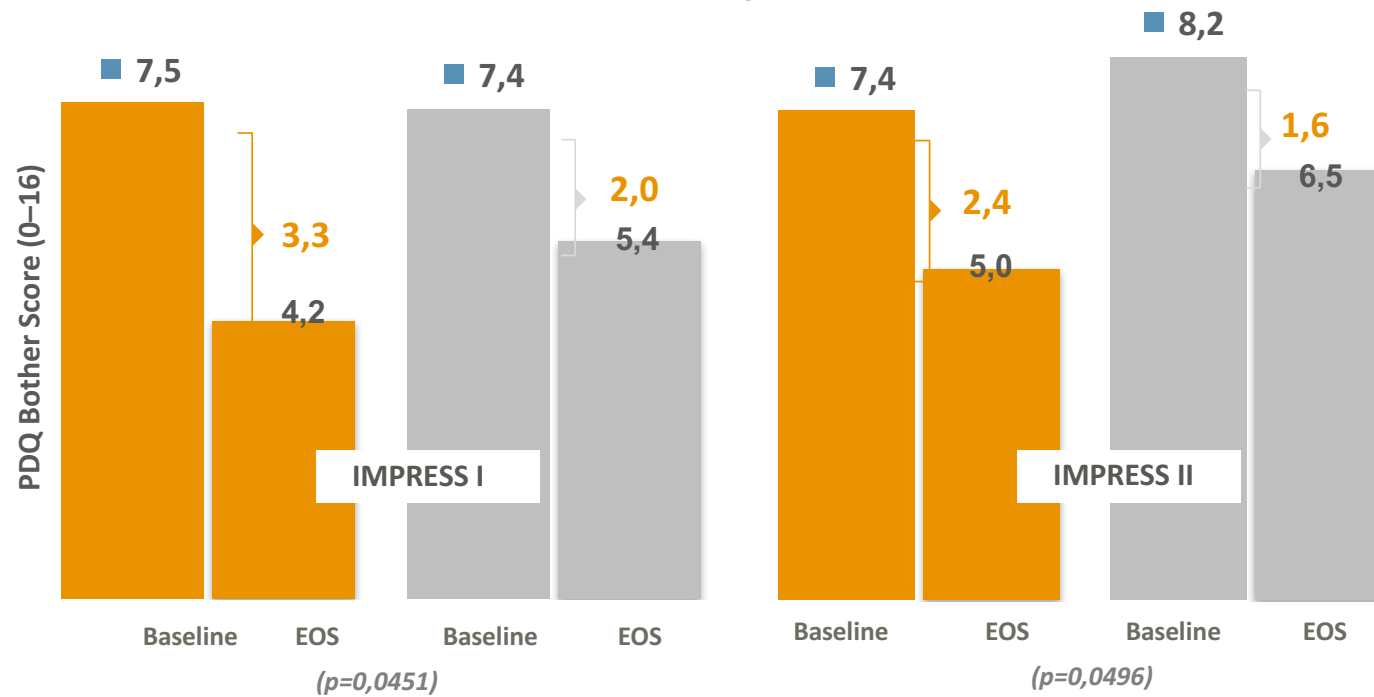
Reference: Gelbard M, et al. J Urol 2013;190:199-207.

Xiapex improving curvature over time – effect apparent after first treatment cycle



Reference: Xiapex European Public Assessment Report (EPAR) 2015.

Xiapex reduced patient reported bother significantly versus placebo



Reference: Gelbard et al. J Urology 2013;190:199-207.

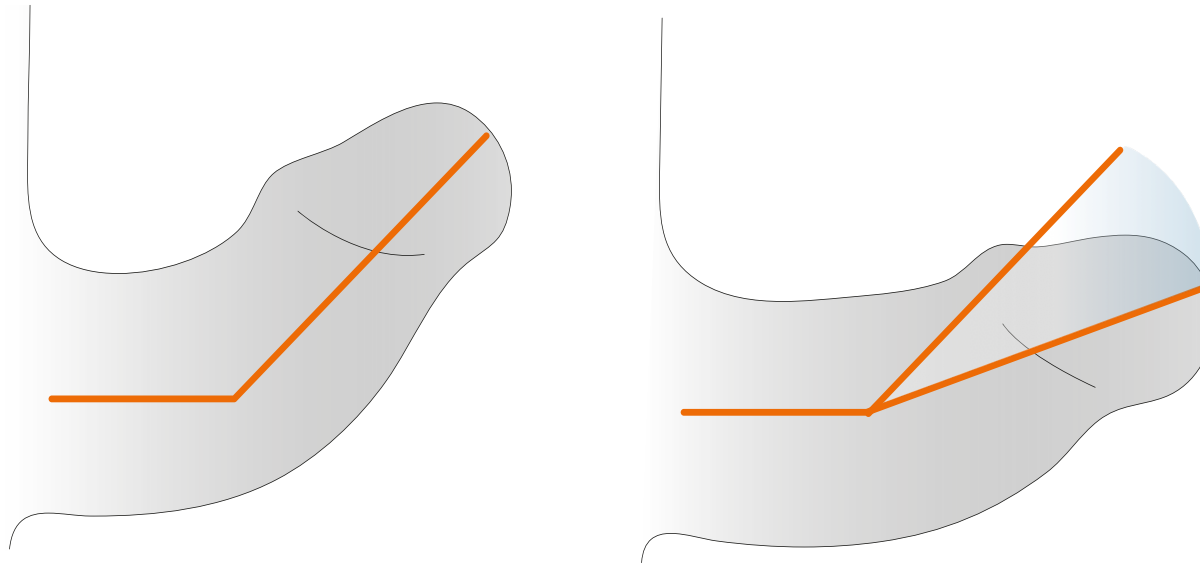
AUX-CC-802 Photo Sub-Study – Lateral View

Patient 1106-7852

38% improvement , 17 °

Baseline curvature deformity – 45°

End of study curvature deformity - 28°



Adopted from Gelbard et al. J Urology 2013 Vol. 190, 199-207

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Safety and Effectiveness of Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH) (Xiapex®) in the Treatment of Peyronie's Disease Using a New Shortened Protocol

- 376 Safety and Effectiveness of Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH) (Xiapex®) in the Treatment of Peyronie's Disease Using a New Shortened Protocol
- Amr Abdel Raheem, Marco Capece, Ayo Kalejaiye, Marco Falcone, Amr Moubasher, Arie Parnham, Giulio Garaffa, Nim Christopher, and David Ralph
- St Peter's Andrology Centre and Institute of Urology , University College London, London, UK
- Results
 - The mean patient age was 54 (35-72) years.
 - The mean penile curvature at baseline was 54.1°(25°-90°).
 - Overall, 51 patients (96%) had an improvement in curvature with a mean value of -17.36° (0°-40°) or -31.42% (0-57%) from baseline after 3 injections.
 - The end mean curvature was 36.9° (12°- 57°; $p \leq 0.001$).
 - There was an improvement all IIEF & PD questionnaire domains and the global assessment of PD questionnaire.
 - CCH was well tolerated with only mild transient local side effects seen in all patients in the form of penile swelling and bruising but there were no occurrences of corporal rupture or systemic adverse events.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Safety and Effectiveness of Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH) (Xiapex®) in the Treatment of Peyronie's Disease Using a New Shortened Protocol

- Aim To evaluate the efficacy and safety of Collagenase clostridium histolyticum (CCH) (Xiapex®) in the treatment of Peyronie's disease using a new modified protocol. The new protocol aims at reducing the number of injections needed and reduce patient visits, thus reducing the cost and duration of treatment.
- Method
- A study of the outcome data for 53 patients who had treatment with Collagenase clostridium histolyticum (CCH-Xiapex®) at a single Centre using a new shortened protocol.
- Patients were evaluated by history, examination, ICI test and penile duplex.
- **Patients with active disease, complete plaque calcification on ultrasound or ventral curvature were excluded.**
- The parameters assessed included the angle of curvature, the IIEF and Peyronie's disease questionnaires (PDQ) performed at baseline and 4 weeks after treatment .
- Under a local anaesthetic block, all patients had an intra-lesional injection of CCH (0.9mg) into the plaque at the apex of the curvature with the penis in the flaccid state.
- In between injections; patients were instructed to use a combination of home modelling, gentle stretching and a vacuum device on a daily basis to stretch the penis.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Safety and Effectiveness of Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH) (Xiapex®) in the Treatment of Peyronie's Disease Using a New Shortened Protocol

- •The treatment consists of 3 injections, at 4 weekly intervals.
- Conclusion
- The new shortened protocol using CCH treatment is safe ,effective and cost efficient.
- Introduction
- •Peyronie’s disease has a devastating effect on patients and their partners.
- •Several non-surgical therapies have been tried in Peyronie’s disease (PD). However, their efficacy remains questionable, as well-designed, placebo-controlled trials have failed to confirm favourable results
- •Collagenase clostridium histolyticum (CCH- Xiapex®) is the only licenced product for the treatment of PD as it has demonstrated safety and efficacy in several well designed clinical trials.

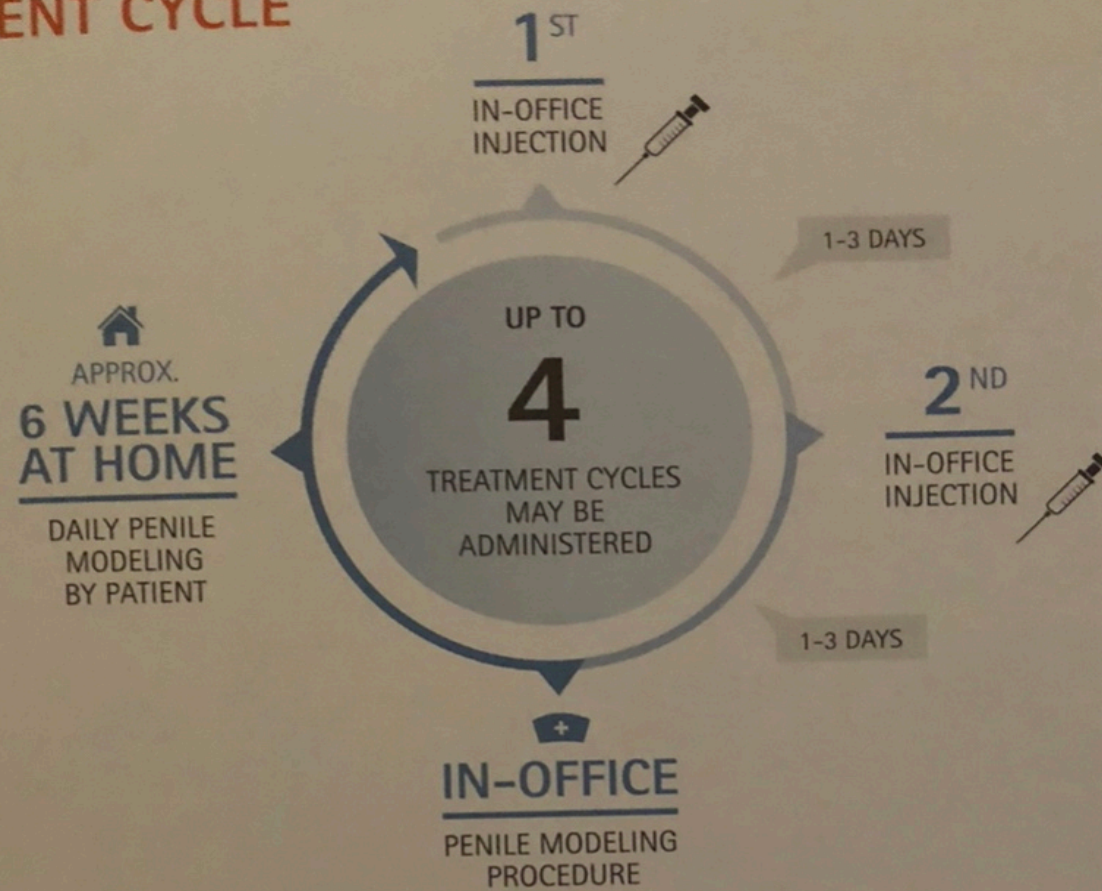
Χορήγηση

- 1 φιαλίδιο 0,9 mg σκόνη και τον διαλύτη
- Συντηρείται στο ψυγείο 2-8oC
- 15' προ της χρήσης θερμοκρασία περιβάλλοντος
- Μετά την ανάμειξη, συντηρείται 1 ώρα εκτός ψυγείου ή 4 εντός
- 1 δόση είναι 0,58 mg σε 0,25ml διαλύτη

(Αρα αναμιγνύουμε το συνολικο φαρμακο(0,9) σε 0,39 ml διαλύτη)

Σύριγγα βαθμολογημένη ανα 0,01 ml, fixed βελόνα 27 G

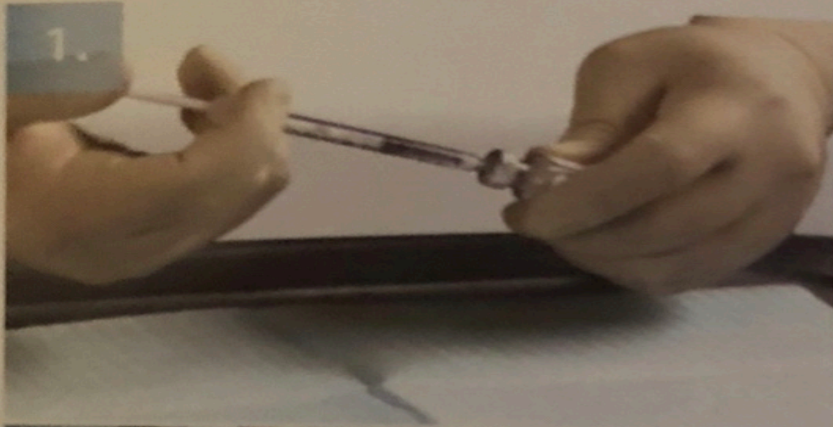
TREATMENT CYCLE



Τεχνική

- Χρήση περιοχικής ή τοπικής αναισθησίας κατ'επιλογή
- Μαρκάρισμα της μέγιστης γωνίας κάμψης μετά από τεχνητή στύση
- Ένεση/διαστολή της πλάκας στο σημείο αυτό
- **Ένεση μόνο σε πέος σε χάλαση**
- 1-3 μέρες μετά τη 2^η ένεση διαδικασία «ρήξης» 1 εκατ, εκατέρωθεν της βλάβης για 30'', 3 φορές με διαλειμμα 30''
- Εκπαίδευση του ασθενούς στη διαδικασία για επαναληψη το διαστημα των 6 εβδομαδων μεχρι τον επόμενο κύκλο

A MINIMALLY INVASIVE LOCAL TREATMENT



1. Reconstitution with supplied diluent

3. Injection of Xiapex

2. Induction of erection, localization of the plaque

4. Penile modeling procedure



Αντενδείξεις

- Θεραπεία πλακών που εμπλέκουν την ουρήθρα
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή τα έκδοχα
- Λήψη αντιπηκτικών
- Λήψη τετρακυκλινών τις προηγούμενες 14 μέρες
- Πιθανή έμμεση τοξικότητα στη γονιμότητα με διασταυρούμενη αντίδραση αντισωμάτων

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Η μακροχρόνια ασφάλεια δεν έχει πλήρως χαρακτηριστεί
- Δεν συσχετίστηκε με μείωση του μήκους του πέους
- **Οι επιπτώσεις σε μελλοντική χειρουργική επέμβαση δεν είναι γνωστές**
- **Συχνότερες** επιπλοκές αιμάτωμα, διόγκωση, άλγος ή εκχύμωση, στο 87%
- **Σπανιότερες και σοβαρότερες**, το κάταγμα πέους (0,5%), συνδυασμός αιματώματος-εκχύμωσης-αιφνίδιας υποχώρησης της στύσης με ή χωρίς ήχο «σκασίματος» του πέους(μικρή ρήξη?) (0.9%), και νέκρωση δέρματος

IMPRESS I and II Safety – Most Common Adverse Events in ≥ 3% of AA4500 treated and at greater incidence than placebo

	AA4500	Placebo
	N = 551 n (%)	N = 281 n (%)
All AEs	464 (84.2)	102 (36.3)
Penile ecchymosis*	441 (80.0)	73 (26.0)
Penile swelling#	303 (55)	9 (3.2)
Penile pain[§]	250 (45.4)	26 (9.3)
Blood blister	25 (4.5)	0 (0.0)
Penile blister	18 (3.3)	0 (0.0)
Pruritus general	17 (3.1)	0 (0.0)

*Includes injection site hematoma, penile hematoma, contusion, ecchymosis, penile hemorrhage and injection site, hemorrhage

Includes injection site swelling, penile edema, penile swelling, local swelling, scrotal swelling and injection site edema

§ Includes injection site pain, penile pain and injection site discomfort

Gelbard et al. J Urology 2013 Vol. 190, 199-207