



Rekomendacja nr 85/2020

z dnia 30 grudnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Xiaflex/Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) we wskazaniu: choroba Peyroniego

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację leku Xiaflex/Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) we wskazaniu: choroba Peyroniego na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) we wskazaniu: choroba Peyroniego.

Pod uwagę wzięto, że do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny badań randomizowanych z metaanalizą sieciową (NMA - ang. *network meta-analysis*), którego celem było porównanie skuteczności różnych metod terapii (werapamilu, kwasu hialuronowego, kolagenazy *clostridium histolyticum*, interferonu alfa-2b (INFα-2b) w chorobie Peyroniego (Russo 2019). Przegląd ten charakteryzował się niską jakością w ocenie skali AMSTAR II. Należy podkreślić, że jak zaznaczono w publikacji Russo 2019 pomiędzy badaniami włączonymi do metaanalizy wykazano heterogeniczność, m.in. w okresie obserwacji poszczególnych badań. Ponadto, poza badaniami IMPRESS I/II, liczebność prób w poszczególnych ramionach włączonych do metaanalizy badań była niska (od 19 do 83 pacjentów), natomiast okres obserwacji – stosunkowo krótki (od 6 do 13 tygodni). Dodatkowo w żadnym z badań nie podawano szczegółowych danych dotyczących występowania i oceny nasilenia bólu czy oceny jakości życia pacjentów.

W zleceniu nie odniesiono się do faktu czy we wnioskowanej populacji wykorzystano dostępne finansowane technologie oraz w jakim stanie zaawansowania jest choroba. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w leczeniu bólu, który towarzyszy chorobie, zalecane jest pozaustrojowe leczenie falą uderzeniową czy też stosowanie niesteroidowych leków



przeciwwzpalnych. W ramach leczenia niefarmakologicznego wskazano na wykorzystanie urządzeń trakcyjnych oraz leczenie chirurgiczne.

Autorzy przeglądu wskazali, że wyniki przeprowadzonej NMA sugerują, że największe korzyści ogółem dla pacjentów z chorobą Peyroniego wykazuje kolagenaza *clostridium histolyticum* oraz interferon alfa-2b, przy czym terapia INF α -2b jest ponad 30% tańsza. Mając więc na względzie wysoki koszt jednostkowy oraz brak danych epidemiologicznych, finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest obciążone wysoką niepewnością.

Wobec niepewności co do wnioskowanej populacji, ograniczeniu co do wnioskowania na temat wpływu wnioskowanej technologii na istotne klinicznie punkty końcowe, niepewności co do wpływu na budżet przy wysokim koszcie jednostkowym Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację Xiaflex/Xiapex w chorobie Peyroniego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) we wskazaniu: choroba Peyroniego, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357).

Problem zdrowotny

Choroba Peyroniego (PD – ang. *Peyronie's disease*, ICD-10: N48.6) zgodnie z definicją opracowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (AUA – ang. *American Urological Association*) charakteryzuje się zwłóknieniem błony białawej (łac. *tunica albuginea*) prącia, któremu mogą towarzyszyć ból, deformacje, zaburzenia erekcji.

Dane epidemiologiczne na temat choroby Peyroniego są ograniczone. Dane europejskie wskazują, że występowanie choroby określa się na 0,4-20,3% mężczyzn w populacji ogólnej i częściej dotyka osób z zaburzeniami erekcji oraz diabetyków. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla populacji Polski. Charakterystyczny wiek pacjentów z chorobą Peyroniego to 50-60 lat. Zdarzają się przypadki występowania choroby u młodszych mężczyzn (< 40 r.ż.), jednak z mniejszą częstością niż u mężczyzn starszych (1,5% vs 16,9%). Czynniki ryzyka mogą też być: nadciśnienie, zaburzenia lipidowe, kardiopatie niedokrwienne, palenie papierosów, a także nadmierne spożycie alkoholu.

W chorobie Peyroniego wyróżnia się dwie fazy choroby. Pierwsza z nich jest fazą zapalną (f. ostra), w której obserwuje się ból, zarówno w stanie zwiotczenia, jak i erekcji oraz stwierdza się obecność wyczuwalnych guzków w prąciu. Jest to faza, w której zaczyna się proces odkształcenia prącia. Drugą fazą jest faza włóknista (f. przewlekła), w której w wyniku zwapnienia, dochodzi do tworzenia twardych namacalnych płytek. Na tym etapie choroba ulega stabilizacji i proces odkształcania prącia zatrzymuje się. Z czasem u 21-48% pacjentów dochodzi do progresji choroby, u 36-67% do ustabilizowania, a u 3-13% do samoistnej poprawy. Ból ustępuje u 90% mężczyzn, zwykle w ciągu pierwszych 12 miesięcy od pojawienia się choroby.

Około 48% mężczyzn z chorobą Peyroniego doświadcza objawów depresji. Problemy emocjonalne związane są ze zmianami w wyglądzie fizycznym oraz postrzeganiem własnego ciała wywołane przez deformacje prącia. Efektem tego jest zmniejszenie jakości i częstości stosunków seksualnych, obniżenie libido, a także wynikające z tego problemy w życiu społecznym i osobistym.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie odnalezione wytyczne kliniczne za technologię alternatywną w ocenianym wskazaniu uznano interferon alfa-2b.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ interferon alfa-2b nie znajduje się na liście leków refundowanych. Należy podkreślić, że dostępność interferonu alfa-2b może być ograniczona (nie zidentyfikowano dostępności produktów leczniczych, których substancję czynną stanowił interferon alfa-2b).

Opis wnioskowanego świadczenia

Kolagenazy są proteinazami, które hydrolizują kolagen w warunkach fizjologicznych. Xiaflex/Xiapex składa się z mieszaniny kolagenaz klasy I (AUX-I) i klasy II (AUX-II) bakterii *Clostridium*, w określonym stosunku masowym. Obie klasy kolagenaz wykazują podobną, aczkolwiek komplementarną swoistość substratową. Obie kolagenazy skutecznie rozszczepiają kolagen śródkankowy, jednak w różnych miejscach cząsteczki; dodatkowo wykazują preferencje w stosunku do odmiennych struktur (potrójna helisa – wobec białek zdenaturowanych lub rozszczepionych). Różnice te odpowiadają za zdolność dwóch klas enzymów do trawienia kolagenu w sposób uzupełniający się wzajemnie. Kolagenazy obu klas łatwo hydrolizują żelatynę (zdenaturowany kolagen) i niewielkie peptydy kolagenu, przy czym kolagenazy klasy II wykazują większe powinowactwo do niewielkich fragmentów kolagenu. Kolagenazy klasy I rozszczepiają nierozpuszczalny kolagen o budowie potrójnej helisy z większym powinowactwem niż kolagenazy klasy II. Łącznie kolagenazy te zapewniają szerokie spektrum aktywności hydrolitycznej wobec kolagenu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xiapex oraz ulotką FDA Xiaflex jest wskazany w leczeniu:

- przykurczu Dupuytrena u pacjentów dorosłych z wyczuwalnym dotykowo pasmem włóknistym rozciągnięta dłoniowego;
- dorosłych mężczyzn z chorobą Peyroniego z wyczuwalną dotykowo płytką i skrzywieniem prącia o co najmniej 30 stopni na początku leczenia.

Mając na względzie powyższe wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanych.

Xiaflex jest nazwą handlową funkcjonującą głównie na rynku amerykańskim, natomiast nazwa handlowa Xiapex funkcjonuje na rynku europejskim. Produkt leczniczy Xiaflex nie jest aktualnie zarejestrowany w EMA, posiada on natomiast rejestracje w FDA. Natomiast produkt Xiapex aktualnie nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE). W dokumencie EMA z dnia 24 lutego 2020 r. wskazano, że 05.12.2019 r. Komisja Europejska wycofała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) na terenie UE. Decyzja obowiązuje od 01.03.2020 r. Wycofanie produktu nastąpiło na wniosek podmiotu odpowiedzialnego (Swedish Orphan Biovitrum AB), który podjął decyzję o trwałym zaprzestaniu wprowadzania w/w produktu do obrotu z powodów handlowych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny badań randomizowanych z metaanalizą sieciową (NMA - ang. *network meta-analysis*), którego celem było porównanie skuteczności różnych

metod terapii (w tym kolagenazy *clostridium histolyticum*) w chorobie Peyroniego (Russo 2019). W przeglądzie uwzględniono m.in. dwa badania randomizowane (IMPRESS I, IMPRESS II), które stanowiły podstawę rejestracji produktu leczniczego Xiaflex / Xiapex w analizowanym wskazaniu. Do przeglądu włączono łącznie 5 publikacji, w których porównywano następujące terapie:

- werapamil N=69 vs kwas hialuronowy N=63 (Favilla 2017), czas obserwacji: 12 tyg.;
- kolagenaza *clostridium histolyticum* (CCH) N=401 vs placebo (PLC) N=211 (Gelbard 2013: badania IMPRESS I i IMPRESS II), czas obserwacji: 52 tyg.;
- kwas hialuronowy N=83 vs grupa kontrolna N=81 (Gennaro 2015), czas obserwacji: 13 tyg.;
- interferon alfa-2b (INF α -2b) N=53 vs PLC N=50 (Hellstrom 2006), czas obserwacji: 6 tyg.;
- INF α -2b N=19 vs PLC N=20 (Kendirici 2005), czas obserwacji: 6 tyg.

Populacja włączona do NMA liczyła łącznie 1 050 pacjentów. Średnia wieku pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami wyniosła od 52,0 do 58,2 lat. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki porównań dot. CCH vs PLC, INF α -2b vs PLC oraz INF α -2b vs CCH.

Wiarygodność metodologiczną przeglądu systematycznego oceniono wg skali AMSTAR II jako niską. Jakość dowodów oraz NMA autorzy przeglądu ocenili z wykorzystaniem narzędzi do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane reviews. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach IMPRESS I i IMPRESS II w każdej z ocenianych domen oceniono jako niskie. Natomiast w badaniach oceniających INF α -2b wskazano na wysokie ryzyko wystąpienia błędów selekcji (w zakresie losowego przydziału do grup oraz utajnienia kodu randomizacji), a także błędu utraty.

Dodatkowo, do niniejszej analizy włączono badanie IV fazy z 5-letnim okresem obserwacji, do którego włączano pacjentów z badań IMPRESS I, IMPRESS II oraz dwóch badań open-label. Zidentyfikowano publikację pełnotekstową (Goldstein 2020) z wynikami analizy post-hoc w/w badania, w której oceniano skuteczność kolagenazy *clostridium histolyticum* u pacjentów z chorobą Peyroniego w podziale na subpopulacje pacjentów według statusu zwapnienia płytki. Informacje dot. tego badania, zostały poniżej uzupełnione również o dane ze strony ClinicalTrials.gov oraz abstraktu Goldstein 2020a (brak dostępu do publikacji pełnotekstowej). Do badania włączono 234 pacjentów.

Do analizy skuteczności praktycznej włączono badanie Nguyen 2020 – wielośrodkową analizę retrospektywną oceniającą skuteczność kolagenazy *clostridium histolyticum* w chorobie Peyroniego. Pacjentów w badaniu podzielono na dwie grupy ze względu na czas trwania choroby:

- Grupa 1. z fazą ostrą (≤ 6 miesięcy) – włączono 134 pacjentów;
- Grupa 2. z fazą przewlekłą (> 6 miesięcy) – włączono 784 pacjentów.

Skuteczność

Russo 2019

W przeglądzie systematycznym Russo 2019 wykazano, że stosowanie CCH oraz INF α -2b w porównaniu z PLC nie wiązało się ze statystycznie istotną poprawą krzywizny prącia. CCH w porównaniu z INF α -2b miał zbliżony (nieistotny statystycznie) efekt w ocenie tego punktu końcowego. Skuteczność leków mierzona była również przy pomocy międzynarodowego wskaźnika funkcji erekcyjnej (IIEF – ang. *international index of erectile function*). Gdzie stosowanie CCH wiązało się ze statystycznie istotnym niższym o 0,61 pkt (95% CI: -1,01; -0,20) wynikiem w porównaniu z PLC, a stosowanie INF α -2b w porównaniu z CCH wiązało się ze statystycznie istotnym wyższym o 0,65 pkt (95% CI: 0,06; 1,25) wynikiem. Dla porównania INF α -2b vs PLC różnica nie była istotna statystycznie. W rankingu SUCRA (analiza klasyfikująca, szeregująca terapie od najlepszej do najgorszej), najwyższe wyniki raportowano w przypadku CCH oraz INF α -2b, odpowiednio: 56,3% oraz 56,9%. W badaniach IMPRESS I i IMPRESS II w grupie przyjmującej CCH wykazano istotną statystycznie większą średnią poprawę krzywizny prącia (o 34%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (o 18,2%).

Autorzy przeglądu wskazali, że wyniki przeprowadzonej NMA sugerują, że największe korzyści ogółem dla pacjentów z chorobą Peyroniego wykazuje kolagenaza *clostridium histolyticum* oraz interferon alfa-2b, natomiast w poprawie funkcji erekcyjnej najlepszy jest kwas hialuronowy.

Goldstein 2020 i Goldstein 2020a

Zarówno w zakresie porównania baseline do badań pierwotnych, jak i do wyników po 5 latach obserwacji raportowano poprawę średniej krzywizny prącia.

Zmiana krzywizny prącia po 5 latach w stosunku do baseline:

- w subpopulacji bez zwapnienia wynosiła 47,9% (poprawa o 25,4° +/-17,6°),
- w subpopulacji ze zwapnieniem punktowym wynosiła 44,1% (poprawa o 26,9° +/- 21,2°),
- w subpopulacji ze zwapnieniem wynosiła 44,9% (poprawa o 21,9° +/- 15,8°).

Zmiana krzywizny prącia w wynikach badań pierwotnych w stosunku do baseline:

- w subpopulacji bez zwapnienia wynosiła 39,3% (poprawa o 20,9° +/- 16,3°),
- w subpopulacji ze zwapnieniem punktowym wynosiła 42,7% (poprawa o 24,1° +/- 20,2°),
- w subpopulacji ze zwapnieniem wynosiła 43,3% (poprawa o 21,7° +/- 14,8°).

Natomiast, porównując wyniki po 5 latach obserwacji do wyników z badań pierwotnych:

- w subpopulacji bez zwapnienia płytki raportowano spadek średniej krzywizny prącia o średnio 4,3° ($\Delta = -4,3$; 95% CI = -6,9; -1,7),
- w subpopulacji z punktowymi zwapnieniami raportowano wzrost średniej krzywizny prącia o średnio 0,2° ($\Delta = 0,2$; 95% CI = -4,3; 4,7),
- w subpopulacji ze zwapnieniem płytki raportowano spadek średniej krzywizny prącia o średnio 1,1° ($\Delta = -1,1$; 95% CI = -6,0; 3,8).

Po 5 latach follow-up, w ocenie punktów końcowych raportowanych przez pacjenta wg kwestionariusza Choroby Peyroniego (PDQ – ang. *Peyronie's Disease Questionnaire*), we wszystkich trzech subpopulacjach raportowano poprawę.

W każdej z subpopulacji wykazano istotną poprawę po 5 latach obserwacji w stosunku do baseline w ocenie zaniepokojenia związanego z chorobą (w grupie bez zwapnienia płytki: 3,9 +/- 3,6; 95% CI = -4,7; 3,2; w grupie ze zwapnieniem punktowym: 5,0 +/- 4,1; 95% CI = -7,6; 2,4; w grupie ze zwapnieniem: 2,3 +/- 3,0; 95% CI = -4,1; 0,5). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w pozostałych domenach kwestionariusza PDQ, tj. w ocenie symptomów psychologicznych, fizycznych oraz bólu.

Zgodnie z abstraktem Goldstein 2020a po 5 latach obserwacji raportowano:

- dodatkową istotną statystycznie poprawę w zakresie krzywizny prącia o 9,1% w stosunku do badań pierwotnych (n=180): o 4,3° +/- 13,4° (95% CI = 2,3; 6,2);
- dodatkową istotną statystycznie poprawę we wszystkich trzech domenach PDQ w stosunku do badań pierwotnych (n=183); średnia zmiana w domenie zaniepokojenia chorobą poprawiła się z 6,5 (+/-3,5) do 3,4 (+/-3,3) w poprzednich badaniach, a w 5 roku obserwacji wyniosła 2,4 (+/-2,9).

Nguyen 2020

Zgodnie z wynikami badania Nguyen 2020 u wszystkich badanych pacjentów zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w zakrzywieniu prącia ze średniej 48,2° ± 15,9° przed rozpoczęciem leczenia do 32,9° ± 16,2 po zakończeniu leczenia. Średnia zmiana w zakrzywieniu w stosunku do baseline wyniosła 14,5° ± 14 (30,1%).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania pacjentów w fazie ostrej i przewlekłej w zakresie:

- całkowitej zmiany w zakrzywieniu;
- ilości pacjentów z co najmniej 20% poprawą w zakrzywieniu;
- ilości pacjentów, która wymagała operacji korekcyjnej.

Bezpieczeństwo

W przeglądzie Russo 2019 nie analizowano zdarzeń niepożądanych poszczególnych terapii w związku z niską liczbą raportowanych zdarzeń ogółem we włączonych badaniach.

Zgodnie z publikacją Goldstein 2020 ogółem co najmniej 1 zdarzenie niepożądane raportowano u 17% pacjentów w całym badaniu (n=40). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano wyłącznie w grupie pacjentów bez zwapnienia płytki. W ramach ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano: owrzodzenie stopy cukrzycowej z zapaleniem kości i szpiku (n=1), niedokrwienne zapalenie jelita grubego, wstrząs hipowolemiczny i kwasicę metaboliczną zakończone zgonem (n=1), zawał mięśnia sercowego (n=1), niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia (n=1). Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie zostały uznane za związane z leczeniem.

W abstrakcie Goldstein 2020a zdarzenia niepożądane raportowano u 17,5% pacjentów (n=49). Żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem. Nie raportowano długoterminowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

W badaniu Nguyen 2020 podczas leczenia CCH u 10,1% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które zostały uznane za związane z leczeniem. Nie raportowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami w fazie ostrej i przewlekłej (odpowiednio 11,9% vs 9,8%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami na podstawie ulotki FDA Xiaflex oraz ChPL Xiapex do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktów Xiaflex / Xiapex należą:

- krwiak (krwiak w miejscu wstrzyknięcia i krwiak prącia zgłaszano pod dosłownym pojęciem siniak prącia lub siniak w miejscu wstrzyknięcia u 87% pacjentów),
- obrzęk (w tym: obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk prącia, obrzmienie prącia, obrzmienie miejscowe, obrzmienie moszny i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia),
- ból (w tym: ból w miejscu wstrzyknięcia, ból prącia i dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia),
- siniak (w tym: stłuczenie, siniak, krwotok prącia i krwotok w miejscu wstrzyknięcia).

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- włączony do niniejszej analizy przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową charakteryzował się niską jakością w ocenie skali AMSTAR II. Należy podkreślić, że jak zaznaczono w publikacji Russo 2019 pomiędzy badaniami włączonymi do metaanalizy wykazano heterogeniczność, m.in. w okresie obserwacji poszczególnych badań. Ponadto, poza badaniami IMPRESS I/II, liczebność prób w poszczególnych ramionach włączonych do metaanalizy badań była niska (od 19 do 83 pacjentów), natomiast okres obserwacji – stosunkowo krótki (od 6 do 13 tygodni).
- badania Nguyen 2020 oraz Goldstein 2020 zostały ocenione wg skali NICE. Badanie Nguyen 2020 uzyskało 8 punktów na 8 możliwych, natomiast badanie Goldstein 2020 – 7 pkt.: w badaniu nie wskazano, że pacjenci byli włączani kolejno. Głównym ograniczeniem badania

Goldstein 2020 jest fakt, że wyniki dla subpopulacji pochodziły z analiz post-hoc, a wyniki dla populacji ogólnej – z abstraktu konferencyjnego. Ponadto, jak wskazali sami autorzy badania, niska liczebność prób ograniczyła moc statystyczną analizy.

- w związku z faktem, że w trakcie prac nad niniejszym raportem nie otrzymano żadnej opinii eksperta, określenie punktów istotnych klinicznie jest utrudnione. Należy zaznaczyć, że w żadnym z badań nie podawano szczegółowych danych dotyczących występowania i oceny nasilenia bólu czy oceny jakości życia pacjentów.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W celu oszacowania wpływu na budżet płatnika w przeliczeniu na jednego pacjenta przyjęto następujące założenia:

- dawkowanie produktu Xiaflex przyjęto na podstawie ChPL – 0,58 mg na każde wstrzyknięcie w płytkę Peyroniego. Kuracja składa się z maksymalnie 4 cykli leczenia;
- dawkowanie interferonu alfa-2b na podstawie publikacji Russo 2019 – dawka 5x10⁶ j.m dwa razy w tygodniu co 12 tyg. Przyjęto, że jest to jeden cykl podania INFα-2b;
- cenę opakowania jednostkowego produktu Xiaflex przyjęto na poziomie 19 969,19 PLN netto (na podstawie danych MZ);
- koszty 1 podania interferonu przyjęto szacując średnią cenę za 50 mln j.m. (na podstawie cen odnalezionych na stronie www.drugs.com): 12 477,27 PLN; w związku z tym, że długość terapii INFα-2b w ocenianym wskazaniu nie jest znana (nie odnaleziono danych), oszacowania dla technologii alternatywnej również przeprowadzono dla 4 cykli.

Na podstawie powyższych założeń oszacowano, że średni koszt leczenia (4 cykli) jednego pacjenta produktem Xiaflex wyniesie 159 753,52 PLN netto (180 521,48 PLN brutto), natomiast technologią alternatywną (INFα-2b, Intron A) – 99 578,12 PLN.

Należy podkreślić, że na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od rzeczywistej ceny w/w produktów oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na ich refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W przedmiotowej sprawie nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, natomiast zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ nie wnioskowano wcześniej o sprowadzenie omawianego leku. W związku z powyższym nie było możliwe oszacowanie liczebności populacji docelowej. W trakcie prac nad raportem nie zidentyfikowano wystarczających danych epidemiologicznych (brak danych dla Polski) umożliwiających przeprowadzenie takich oszacowań.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach

Łącznie odnaleziono 5 dokumenty odnoszące się do postępowania w chorobie Peyroniego:

- American Urological Association (AUA) 2015 r;
- Canadian Urological Association (CUA) 2018 r;
- Brazilian Medical Association (BMA) 2018 r;
- European Association of Urology (EAU) 2020;
- International Consultation on Sexual Medicine (ICSM) 2016 r.

Kolagenaza *clostridium histolyticum* została wymieniona we wszystkich odnalezionych wytycznych jako terapia wykazująca korzyści w postępowaniu z chorobą Peyroniego. Między innymi najnowsze, europejskie wytyczne z 2020 r. (EAU 2020) wskazały, że podawanie dożyłkowe kolagenazy *clostridium histolyticum* jest związane z istotnym zmniejszeniem skrzywienia prącia, średnicy i długości płytki włóknistej u pacjentów. W wytycznych wskazano, że grupę pacjentów, która może najbardziej skorzystać z w/w terapii, stanowią pacjenci ze stabilną chorobą i krzywizną prącia wynoszącą od $> 30^\circ$ (EAU 2020, CUA 2018, BMA 2018 oraz AUA 2015) do $< 90^\circ$ (CUA 2018, BMA 2018 oraz AUA 2015).

Ponadto, większość wytycznych zgodnie wskazuje dwie inne terapie, jakie można stosować w leczeniu choroby Peyroniego: podanie dożyłkowe interferonu alfa-2b (wszystkie wytyczne) oraz werapamilu (CUA 2018, BMA 2018, ICSM 2016, AUA 2015). W ocenie kwasu hialuronowego wytyczne nie są jednoznaczne. Rekomendacje brazylijskie z 2018 r. wskazały na możliwość jego zastosowania w leczeniu choroby Peyroniego, natomiast wytyczne europejskie z 2020 r. i kanadyjskie z 2018 r. podkreśliły, że liczba i siła dowodów na jego skuteczność jest niewystarczająca, by wydać zalecenie do jego stosowania. Należy zwrócić również uwagę, że najnowsze wytyczne EAU 2020 wydały rekomendację, w której zaznaczono, iż leczenie antagonistami kanału wapniowego, m.in. werapamilem nie jest już zalecane ze względu na sprzeczne wyniki.

W odniesieniu do określenia linii leczenia tylko jedno z wytycznych (CUA 2018) wskazały, że w I linii leczenia powinna być stosowana kolagenaza *clostridium histolyticum*, natomiast w II linii – interferon lub werapamil.

Dodatkowo, w leczeniu bólu, który towarzyszy chorobie, wytyczne zalecają pozaustrojowe leczenie falą uderzeniową (wszystkie wytyczne) oraz stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (EAU 2020, BMA 2018, AUA 2015). W celu leczenia współistniejących zaburzeń erekcji wytyczne EAU 2020 wskazały na możliwość stosowania inhibitorów PDE5. W ramach leczenia niefarmakologicznego wskazano na wykorzystanie urządzeń trakcyjnych (EAU 2020, CUA 2018, ICSM 2016) oraz leczenie chirurgiczne (wszystkie wytyczne), przy czym zaznaczano, że jest ono skierowane do pacjentów, u których choroba jest ustabilizowana.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono dwa dokumenty:

- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2015 r;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2015 r.

W dokumentach wskazano, że w związku z brakiem przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, produkt Xiapex nie jest zalecany (SMC 2015) oraz nie może zostać zatwierdzony (AWMSG 2015) do stosowania w chorobie Peyroniego.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 23.09.2020 r. (znak pisma: PLD.45340.2348.2020.2.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex (*collagenase clostridium histolyticum*) we wskazaniu: choroba Peyroniego, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex (*collagenase clostridium histolyticum*) we wskazaniu: choroba Peyroniego

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex (*collagenase clostridium histolyticum*) we wskazaniu: choroba Peyroniego
2. Raport nr OT.4311.17.2020. Xiaflex/Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) we wskazaniu: choroba Peyroniego. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.