



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Xiaflex/Xiapex
(kolagenaza *clostridium histolyticum*)
we wskazaniu: choroba Peyroniego
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.17.2020

Data ukończenia: 18 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse event)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUA	American Urological Association
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMA	Brazilian Medical Association
CCH	kolagenaza <i>clostridium histolyticum</i> (ang. collagenase <i>clostridium histolyticum</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Canadian Urological Association
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EU	Unia Europejska
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
ICSM	International Consultation on Sexual Medicine
IIEF	międzynarodowy wskaźnik funkcji erekcyjnej (ang. international index of erectile function)
INFα-2b	interferon alfa-2b
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis)
PD	Choroba Peyroniego (ang. Peyronie's Disease)
PDE5-I	inhibitory fosfodiestrazy typu 5
PDQ	Kwestionariusz Choroby Peyroniego (ang. Peyronie's Disease Questionnaire)
PLC	placebo
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SWT	terapia falą uderzeniową (ang. shock wave therapy)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	8
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	8
3.2.2. Dane otrzymane z MZ	8
4. Interwencja oceniana	9
4.1. Technologia oceniana – opis	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	11
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	17
8. Alternatywne technologie medyczne	18
9. Wskazanie dowodów naukowych	19
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
9.2. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji	20
9.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu	20
9.2.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa	22
9.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	26
9.3. Ograniczenia badań i analizy	27
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	28
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	28
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	28
11. Kluczowe informacje i wnioski	29
12. Źródła.....	31
13. Załączniki.....	32
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	32
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	34

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	23.09.2020 r.
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.2348.2020.2.AD

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

produkt leczniczy Xiaflex/Xiapex¹ (collagenase *clostridium histolyticum*), 0,9 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: choroba Peyroniego, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) 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 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Xiaflex/Xiapex (collagenase *clostridium histolyticum*), 0,9 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Do finansowania we wskazaniu:

- choroba Peyroniego

¹ Xiaflex jest nazwą handlową funkcjonującą głównie na rynku amerykańskim, natomiast nazwa handlowa Xiapex funkcjonuje na rynku europejskim (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125338>; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xiapex>)

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.09.2020 r., znak PLD.45340.2348.2020.2.AD (data wpływu do AOTMiT: 23.09.2020 r.), Minister Zdrowia 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, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Xiaflex/Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*), 0,9 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

we wskazaniu: choroba Peyroniego, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

W toku prac (pismem z dnia 04.11.2020 r., znak OT.4311.17.2020.ALW.2) wystąpiono do MZ z prośbą o przekazanie informacji na temat cen i wielkości refundacji produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex oraz innych produktów leczniczych, sprowadzanych do Polski w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu.

Pismem z dnia 14.11.2020 r., znak PLD.45340.2348.2020.4.AD MZ przekazało dodatkowe dane, które w kolejnych rozdziałach niniejszego raportu zostały przedstawione.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Choroba Peyroniego (PD, ang. Peyronie's disease, ICD-10: N48.6²) 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.

[AUA 2015]

Etiologia i patogenezę

Przyczyna powstawania zwłóknień w chorobie Peyroniego nie jest do końca poznana. Prawdopodobnie powtarzające się mikrourazy związane z odkształcaniem prącia podczas erekcji, doprowadzające do długotrwałej reakcji zapalnej, powodują przebudowę tkanki łącznej w tkankę włóknistą.

[EAU 2020]

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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 dotyczy 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%). Czynnikiem ryzyka mogą też być: nadciśnienie, zaburzenia lipidowe, kardiopatie niedokrwienne, palenie papierosów, a także nadmierne spożycie alkoholu.

[EAU 2020]

Diagnoza

Wywiad jest podstawą diagnozy choroby Peyroniego. Podczas wywiadu ocenia się występowanie oraz czas trwania charakterystycznych objawów, tj. bólu podczas erekcji, obecności wyczuwalnych guzków, a także krzywiznę, długość, sztywność i obwód prącia. Określa się również występowanie czynników ryzyka.

[EAU 2019]

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, rokowanie

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 deformację prącia. Efektem tego jest zmniejszenie jakości i częstości stosunków seksualnych, obniżenie libido, a także wynikające z tego problemy w życiu społecznym i osobistym.

[EAU 2020, Randhawa 2019]

Postępowanie medyczne

Zachowawcze metody leczenia choroby Peyroniego mają zastosowanie przede wszystkim u pacjentów we wczesnym stadium choroby. Do najczęściej stosowanych terapii należą: doustne farmakoterapie, doogniskowe iniekcje, terapia falą uderzeniową (SWT, ang. shock wave therapy) oraz leczenie miejscowe. Leczenie zachowawcze w chorobie Peyroniego powinno rozwiązać problem bolesnych erekcji u większości mężczyzn, jednak niewielki procent mężczyzn doświadcza znaczącego wyprostowania prącia. W takich przypadkach stosuje się leczenie operacyjne.

[EAU 2020]

² Według klasyfikacji ICD-10 kod N48.6 odpowiada jednostce chorobowej: zanikowe zapalenie żołędzi i blaszki wewnętrznej napletka (stwardnienie plastyczne prącia) [http://onkologia-online.pl/icd10/index/5679,inne_zaburzenia_pracia]

3.2. Liczebność populacji

3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.2.2. Dane otrzymane z MZ

Ministerstwo Zdrowia w swojej odpowiedzi w zakresie liczebności populacji (stan na 2019 r.), wskazało „brak populacji”.

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 1. Informacje o ocenianej technologii [ChPL Xiapex, ulotka FDA Xiaflex]

Nazwa produktu	Xiaflex [ulotka FDA Xiaflex]	Xiapex [ChPL Xiapex]
Postać, dawka i droga podania	0,9 mg, proszek (fiolka 3 ml) i rozpuszczalnik (fiolka 5 ml) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
Substancja czynna	kolagenaza <i>clostridium histolyticum</i>	
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> leczenie przykurczu Dupuytrena u pacjentów dorosłych z wyczuwalnym dotykowo pasmem włóknistym rozciągniętego łonowego, leczenie dorosłych mężczyzn z chorobą Peyroniego z wyczuwalną dotykowo płytką i skrzywieniem prącia o co najmniej 30 stopni na początku leczenia. 	
Wskazanie wnioskowane	choroba Peyroniego	
Dawkowanie w chorobie Peyroniego	<p>Produkt leczniczy Xiaflex/Xiapex musi być podawany przez lekarza odpowiednio przeszkolonego w zakresie prawidłowego podawania produktu leczniczego z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu męskich chorób urologicznych.</p> <p>Zalecana dawka to 0,58 mg na każde wstrzyknięcie w płytkę Peyroniego. Objętość roztworu po sporządzeniu podawana do płytki to 0,25 ml. Jeśli występuje więcej niż jedna płytka, wstrzyknięcie należy podać tylko do płytki powodującej skrzywienie.</p> <p>Kuracja składa się z maksymalnie 4 cykli leczenia. Każdy cykl leczenia składa się z dwóch wstrzyknięć i jednego zabiegu modelowania prącia. Drugie wstrzyknięcie powinno być wykonane w 1-3 dni po pierwszym wstrzyknięciu. Zabieg modelowania prącia należy wykonać 1-3 dni po drugim wstrzyknięciu każdego cyklu leczenia. Odstęp między cyklami leczenia wynosi około sześć tygodni.</p>	
Mechanizm działania	<p>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 <i>Clostridium</i>, 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 klasy I (α, β, γ i η) są produktami ekspresji genu colG, inicjują hydrolizę kolagenu w pobliżu N- i C-końcowych domen o strukturze potrójnej helisy i generują duże fragmenty proteolityczne. Natomiast kolagenazy klasy II (δ, ϵ, i ζ,) są produktami ekspresji genu colH; ich początkowe miejsca cięcia są zlokalizowane we wnętrzu cząsteczki kolagenu i enzymy te generują mniejsze fragmenty tego białka. 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.</p> <p><u>Choroba Peyroniego</u></p> <p>Objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby Peyroniego są spowodowane płytką kolagenową. Wstrzyknięcie produktu Xiaflex/Xiapex do płytki Peyroniego, składającej się głównie z kolagenu, może prowadzić do rozerwania enzymatycznego płytki. Po rozerwaniu płytki zmniejszone jest skrzywienie prącia i zaniepokojenie pacjenta spowodowane chorobą Peyroniego.</p>	
Podmiot odpowiedzialny	Endo Pharmaceuticals Inc.	Swedish Orphan Biovitrum AB
Uwagi	-	Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Należy zwrócić uwagę, że 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. [EMA PS 2020]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Xiaflex/Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) nie był dotychczas oceniany we wnioskowanym (lub zbliżonym do wnioskowanego) wskazaniu.

Zgodnie z pismem zleającym Ministerstwa Zdrowia, preparat Xiaflex (Xiapex) sprowadzany jest z zagranicy na zasadzie importu docelowego.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 09.11.2020 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Trip Medical Database (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- strony instytucji i towarzystw urologicznych:
 - Polskie Towarzystwo Urologiczne (<https://www.pturol.org.pl/>);
 - European Association of Urology (<https://uroweb.org/>);
 - American Urological Association (<https://www.auanet.org/#>, <https://www.auajournals.org/>);
 - Urological Society of Australia and New Zeland (<https://www.usanz.org.au/>);
 - Société Internationale d'Urologie (<https://www.siu-urology.org/>);
 - European Society for Sexual Medicine (<https://www.essm.org/?cn-reloaded=1>).

Wytycznych poszukiwano również w ramach przeglądu systematycznego opisanego w rozdz. 9 niniejszego opracowania.

Łącznie odnaleziono wytyczne 4 towarzystw (American Urological Association z 2015 r., Canadian Urological Association z 2018 r., Brazilian Medical Association z 2018 r., European Association of Urology z 2020 r.) oraz jednego zespołu ekspertów (International Consultation on Sexual Medicine, z 2016 r.). Wytyczne dotyczyły m.in. postępowania w chorobie Peyroniego. W przypadku, gdy odnaleziono wytyczne jednej instytucji z różnych lat (np. EAU 2020, EAU 2019, EAU 2015) w poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie kompletne najnowsze informacje.

Tabela 2. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">EAU 2020 (Europa)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy rekomendacji przedłożyli deklaracje o konfliktach interesów i są one dostępne na stronie EAU³</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą zdrowia seksualnego i reprodukcyjnego, w tym choroby Peyroniego (poniżej opisano wyłącznie zalecenia dotyczące choroby Peyroniego)</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie zachowawcze proponuje się pacjentom, u których nie ma możliwości przeprowadzenia operacji (<i>silna rekomendacja</i>); • Należy przedyskutować z pacjentem dostępne opcje leczenia i oczekiwane efekty przed rozpoczęciem terapii (<i>silna rekomendacja</i>); • W celu leczenia choroby Peyroniego nie należy stosować witaminy E, paraaminobenzoosanem potasu (Potaba), tamoksyfenuu, pentoksyfiliny, kolchicyny lub karnityny podawanych doustnie (<i>silna rekomendacja</i>); • Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą być stosowane w leczeniu bólu w ostrej fazie choroby Peyroniego (<i>silna rekomendacja</i>); • Pozaustrojowe leczenie falą uderzeniową może być stosowane w celu leczenia bólu w ostrej fazie choroby Peyroniego (<i>słaba rekomendacja</i>); • Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5-I) mogą być stosowane w leczeniu współistniejących zaburzeń erekcji lub w przypadku innych problemów we współżyciu (<i>słaba rekomendacja</i>); • Terapia w postaci podania do płytki Peyroniego interferonu alfa-2b może być proponowana pacjentom z ustabilizowaną krzywizną (> 30°), u których zabieg ten będzie minimalnie inwazyjny (<i>silna rekomendacja</i>); • Terapia w postaci podania dopłytkowego kolagenazy <i>clostridium histolyticum</i> może być proponowana pacjentom ze stabilną chorobą Peyroniego oraz ustabilizowaną krzywizną

³ Wszyscy członkowie panelu ekspertów przedłożyli deklaracje dotyczące potencjalnego konfliktu interesów. Informacja jest dostępna na stronie European Association of Urology (<http://www.uroweb.org/guidelines/>). Rekomendację przygotowano przy finansowym wsparciu EAU. Nie korzystano z zewnętrznych źródeł finansowania.

	<p>(> 30°), którzy wymagają leczenia niechirurgicznego, pomimo wysokiego efektu placebo (<i>silna rekomendacja</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie należy proponować leczenia w postaci podania dopłytkowego, steroidami w celu zmniejszenia skrzywienia przęcia, wie kości płytki włóknistej lub zmniejszenia bólu (<i>silna rekomendacja</i>); Nie należy proponować leczenia falą uderzeniową w celu poprawy krzywizny przęcia i redukcji wie kości płytki włóknistej (<i>silna rekomendacja</i>); Pacjentom można proponować leczenie przy pomocy urządzeń trakcyjnych w celu redukcji deformacji przęcia lub jako część podejścia multimodalnego, jednak dostępne dane są ograniczone (<i>słaba rekomendacja</i>); Operacja powinna być przeprowadzona wyłącznie jeśli choroba jest ustabilizowana co najmniej 3 miesiące (bez bólu lub pogłębieniem deformacji), co zazwyczaj następuje po 12 miesiącach od pierwszych objawów choroby (<i>silna rekomendacja</i>). <p>Podsumowanie dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie zachowawcze w PD ma na celu przede wszystkim leczenie pacjentów we wczesnym stadium choroby w celu złagodzenia objawów i zapobiegania progresji (3c); Nie ma przekonujących dowodów na poparcie leczenia doustnego karnityną, witaminą E czy para-aminobenzoosanem potasu (Potaba) (3c); Z powodu działań niepożądanych nie zaleca się już leczenia doustnym tamoksyfenem (3c); W leczeniu bólu, w ostrej fazie choroby można stosować niesteroidowe leki przeciwzapalne (5); Leczenie antagonistami kanału wapniowego (podanie dopłytkowe): werapamillem i nikardypiną nie jest już zalecane ze względu na sprzeczne wyniki (1b); Podanie dopłytkowe kolagenazy <i>clostridium histolyticum</i> wykazało istotne zmniejszenie skrzywienia przęcia, średnicy i długości płytki włóknistej u mężczyzn ze stabilną chorobą (1b); Leczenie interferonem (podanie dopłytkowe) może być korzystne w zakresie skrzywienia przęcia, rozmiaru i gęstości blaszki oraz redukcji bólu (2b); Leczenie steroidami (podanie dopłytkowe) nie jest już rekomendowane z powodu działań niepożądanych (zanik tkanki (ang. tissue atrophy), ścieńczenie skóry (ang. thinning of the skin), immunosupresja) (3c); Nie ma silnych dowodów popierających leczenie kwasem hialuronowym lub toksyną botulinową (podanie dopłytkowe) (3c); Stosowanie jonoforezy nie jest rekomendowane w związku z brakiem danych dotyczących skuteczności tej terapii (3c); Pozaustrojowe leczenie falą uderzeniową może być zaproponowane w celu leczenia bólu, ale nie poprawia ono krzywizny przęcia oraz wielkości płytki włóknistej (2b); Leczenie przy pomocy urządzeń trakcyjnych lub w połączeniu z terapią wstrzyknięciami może poprawiać kształt przęcia, w tym redukować krzywiznę, jednak dostępne badania charakteryzują się ograniczeniami (3c); Postępowanie chirurgiczne powinno być proponowane pacjentom ze stabilną chorobą i występującymi zaburzeniami czynnościowymi (2b). <p><i>Siła rekomendacji: określano jako silną lub słabą. O sile każdego zalecenia decyduje: relacja pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami ocenianej strategii postępowania, jakość dowodów (w tym również pewność oszacowań) oraz preferencje pacjentów. Siłę każdego z zaleceń panel ekspertów ocenia przy pomocy odpowiedniego arkusza (https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Production-Handbook-July-17.pdf)</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: 1a – dowody uzyskane z metaanaliz lub badań randomizowanych; 1b – dowody uzyskane z co najmniej jednego badania randomizowanego; 2a – dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania kontrolowanego bez randomizacji; 2b – dowody uzyskane z co najmniej jednego, innego typu, dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego; 3 – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, korelacyjne i opisy przypadków; 4 – dowody uzyskane z raportów komisji eksperckich lub opinii lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów.</i></p>
<p>CUA 2018 (Kanada)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów (patrz. publ. źródłowa)</i></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie Peyroniego oraz u pacjentów z wrodzoną krzywizną przęcia</u> (poniżej opisano wyłącznie zalecenia dotyczące choroby Peyroniego)</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Witamina E, tamoksyfen, prokarbazyna oraz wit. E/L-karnityna (podawane doustnie) nie są rekomendowane jako standard leczenia choroby Peyroniego. Leczenie w/w substancjami może stanowić część terapii choroby, w związku z ograniczonymi dowodami. Nie należy opóźniać innych terapii dostępnych w chorobie Peyroniego (3, D); Stosowanie jonoforezy nie jest rekomendowane. Brakuje przekonujących dowodów skuteczności (4, C); Skuteczność terapii miejscowej werapamillem (w maści) jest niepewna i nie może zostać zalecona na podstawie dostępnych dowodów (4, C); Wybrane terapie polegające na podaniu substancji do płytki Peyroniego mogą stanowić opcję leczenia; w ramach pierwszej linii leczenia (wstrzyknięcie dopłytkowe) wskazano kolagenazę <i>clostridium histolyticum</i> (Xiaflex); w ramach drugiej linii leczenia

	<p>(wstrzyknięcie dopłytkowe) wskazano werapamil lub interferon, w sytuacji, gdy koszty leczenia kolagenazą są nieakceptowalne lub istnieją obawy związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. (2, B) Optymalną populację pacjentów, którzy mogą otrzymać kolagenazę <i>clostridium histolyticum</i> są pacjenci ze stabilną chorobą i krzywizną prącia większą niż 30°, ale mniej niż 90°, bez izolowanego zniekształcenia (w kształcie klepsydry) lub zwapnienia płytki oraz z brakiem zaburzeń erekcji (z lekami lub bez) (2, B);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podanie dopłytkowe interferonu alfa-2b można stosować (z niewielką skutecznością) u pacjentów z krzywizną prącia wynoszącą co najmniej 30° i bez zwapnienia płytki (2, B); • Kortkosteroidy nie są rekomendowane w ramach leczenia dopłytkowego (C); • Nie jest możliwe wydanie rekomendacji dotyczących zastosowania kwasu hialuronowego lub toksyny botulinowej A w związku z brakiem dowodów; stosowanie w/w substancji należy ograniczyć do populacji pacjentów biorących udział w badaniach; • Nie wydano rekomendacji dotyczących zastosowania terapii komórkami macierzystymi z uwagi na brak dowodów (obecnie trwają badania). Nie rekomenduje się terapii osoczem bogatopłytkowym; • Leczenie przy pomocy urządzeń trakcyjnych jest rekomendowane (4, C); • Pozaustrojowe leczenie falą uderzeniową jest zalecane w celu redukcji bólu (2, C), ale nie jest zalecane w celu redukcji krzywizny prącia lub wielkości płytki Peyroniego (2, C); • Stosowanie radioterapii w chorobie Peyroniego nie jest zalecane. <p>Siła rekomendacji: A – zgodna z dowodami naukowymi 1. poziomu (patrz. poniżej); B – zgodna z dowodami 2. lub 3. poziomu; C – większość dowodów z poziomów 2. lub 3. lub dowody 4. poziomu; D – brak możliwości wydania rekomendacji na podstawie niekompletnych dowodów lub konsensusu ekspertów.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1 – metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych lub dobrej jakości randomizowane badania kontrolowane; 2 – niskiej jakości randomizowane badania kontrolowane lub metaanalizy dobrej jakości prospektywnych badań kohortowych; 3 – dobrej jakości badania retrospektywne: kliniczno-kontrolne lub serie przypadków; 4 – opinie eksperckie.</p>
<p>BMA 2018 (Brazylia)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie Peyroniego</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą być podawane pacjentom z aktywną chorobą Peyroniego w celu leczenia bólu (D); • Oprócz paraaminobenzoesu potasu – Potaba (A), zrezygnowano z metod leczenia wykorzystujących karnitynę (B) i tamoksifen (A), ponieważ nie wiązały się one ze znaczącą poprawą bólu, krzywizny czy wielkości płytki włóknistej; • W terapii kombinowanej (np. werapamil podawany dopłytkowo, antyoksydanty, kolchicyna), wit. E może przynieść korzyści, ale nie powinna być stosowana w monoterapii (podobnie jak inne opcje leczenia doustnego) w celu poprawy krzywizny prącia lub wielkości płytki (B); • Wstrzyknięcie dopłytkowe kolagenazy <i>clostridium</i> jest skuteczne i bezpieczne zarówno w fazie ostrej jak i stabilnej choroby Peyroniego (B); podanie kolagenazy poprawia krzywiznę i zmniejsza płytkę Peyroniego u pacjentów z krzywizną >30° i <90°, z minimalną ilością ciężkich zdarzeń niepożądanych (B); • Wstrzyknięcie dopłytkowe interferonu alfa-2b może poprawić krzywiznę, zmniejszyć wiekość niezwapniałej płytki oraz zredukować ból (B); zastosowanie interferonu związane jest z nieznaczną poprawą niezależnie od położenia płytki Peyroniego (B); • Wstrzyknięcie dopłytkowe werapamilu może zredukować krzywiznę prącia i wiekość płytki włóknistej (B); • Wstrzyknięcie dopłytkowe kwasu hialuronowego wykazuje znaczną skuteczność w zakresie krzywizny prącia i ogólnej poprawy raportowanej przez pacjenta w porównaniu z werapamilem (podawanym dopłytkowo) (A); • Stosowanie jonoforezy z werapamilem w leczeniu choroby Peyroniego jest kontrowersyjne (B); • Pozaustrojowe leczenie falą uderzeniową ma korzystny wpływ na leczenie bólu; jednak ból często mija samoistnie bez stosowania interwencji (A); leczenie falą uderzeniową nie poprawia krzywizny prącia oraz wielkości płytki Peyroniego (A); • Radioterapia nie powinna być wskazywana w leczeniu choroby Peyroniego. <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: A – badania eksperymentalne lub obserwacyjne wysokiej spójności; B – badania eksperymentalne lub obserwacyjne niższej spójności; C – badania niekontrolowane, raporty z badań, opisy przypadków; D – opinie pozbawione oceny krytycznej, oparte na konsensusie, badania fizjologiczne lub na modelach zwierzęcych.</p>
<p>ICSM 2016 (międzynarodowe)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie Peyroniego</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy przedyskutować z pacjentem dostępne opcje leczenia oraz przedstawić korzyści i ryzyka związane z każdą z nich (<i>zasada kliniczna</i>); • W zakresie zmniejszenia deformacji dostępne dowody wskazują, że jakkolwiek terapia doustna, w tym: para-aminobenzoesaniem potasu (Potaba), witaminą E, tamoksyfenem, kolchicyną, karnityną, pentoksyfiliłą oraz tadalafilem, związana jest z minimalną korzyścią lub jej brakiem (B, 2);

	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie polegające na podawaniu do płytki Peyroniego kolagenazy (B, 2), interferonu (B, 2) lub werapamilu (C, 3) wykazuje pewne korzyści w postępowaniu z chorobą Peyroniego; • Coraz większa ilość dowodów sugeruje, że terapia falą uderzeniową ma minimalny wpływ na korekcję deformacji, ale zapewnia szybkie zmniejszenie bólu i stabilizację krzywizny u pacjentów z chorobą Peyroniego (B, 3); • Miejscowe stosowanie werapamilu i jonoforezy nie jest rekomendowane (B, 3); • Stosowanie urządzeń trakcyjnych może nieść pewne korzyści w leczeniu choroby Peyroniego (C, 3); • Wskazaniem do rekonstrukcji chirurgicznej jest stabilny i bezbolesny okres choroby trwający co najmniej 6 miesięcy, zaburzenia erekcji oraz preferencje pacjenta dotyczące szybkiego i ostatecznego rozwiązania (<i>opinia eksperta</i>). <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i> w publikacji wskazano jedynie, że opracowano na podstawie skali Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels (https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocedb-levels-of-evidence). W przypadku braku wystarczających dowodów naukowych zalecenia określano jako „zasady kliniczne” lub „opinie eksperckie”.</p>
<p style="text-align: center;">AUA 2015 (Stany Zjednoczone)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów (patrz. publ. źródłowa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie Peyroniego</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy przedyskutować z pacjentem dostępne opcje leczenia oraz przedstawić korzyści i ryzyka związane z każdą z nich (<i>zasada kliniczna</i>); • Niesteroidowe leki przeciwzapalne można podawać pacjentom, u których choroba Peyroniego jest w fazie aktywnej i którzy potrzebują leczenia bólu (<i>opinia eksperta</i>); • Nie należy oferować terapii doustnej witaminą E, tamoksyfenem, prokrabazyną, kwasami omega-3 lub kombinacją wit. E z L-karnityną (<i>umiarkowana rekomendacja; B – wit. E, kwasy omega-3, wit. E z L-karnityną, C – tamoksyfen, prokrabazyna</i>); • Nie należy oferować pacjentom terapii w postaci elektromotorycznej dystrybucja werapamilu (<i>umiarkowana rekomendacja, C</i>); • U pacjentów ze stabilną chorobą Peyroniego, krzywizną prącia > 30°, ale < 90°, bez zaburzeń erekcji można zastosować kolagenazę clostridium histolyticum w postaci wstrzyknięcia dopłytkowego (w połączeniu z modelowaniem prącia) w celu korekcji krzywizny (<i>umiarkowana rekomendacja, B</i>). Pacjentów tych należy skonsultować przed rozpoczęciem terapii i omówić ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (<i>zasada kliniczna</i>); • Opcję leczenia choroby Peyroniego stanowi również podanie dopłytkowe interferonu alfa-2b (<i>umiarkowana rekomendacja, C</i>) lub werapamilu (<i>warunkowa rekomendacja, C</i>). Pacjentów tych należy skonsultować przed rozpoczęciem terapii i omówić ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (<i>zasada kliniczna</i>); • Nie należy stosować pozaustrojowego leczenia falą uderzeniową (ESWT) w celu redukcji krzywizny prącia lub wielkości płytki włóknistej (<i>umiarkowana rekomendacja, B</i>), natomiast można zaproponować ją w celu redukcji bólu (<i>warunkowa rekomendacja, B</i>); • Nie należy stosować radioterapii w celu leczenia choroby Peyroniego (<i>umiarkowana rekomendacja, C</i>); • Do zabiegu chirurgicznego należy kwalifikować pacjentów, u których choroba ma charakter stabilny (<i>zasada kliniczna</i>). <p><i>Siła rekomendacji:</i> silna rekomendacja – stwierdzenie, że należy podjąć działanie (korzyści przeważają ryzyko) lub nie (ryzyko przeważa korzyści) jeśli relacja korzyść/ryzyko jest znaczna; umiarkowana rekomendacja – stwierdzenie, że należy podjąć działanie (korzyści przeważają ryzyko) lub nie (ryzyko przeważa korzyści) jeśli relacja korzyść/ryzyko jest umiarkowana; warunkowa rekomendacja – stosowane, gdy dowody wskazują na brak widocznych korzyści / ryzyka lub gdy relacja korzyści do ryzyka jest niejasna. <i>Zasada kliniczna</i> – oświadczenie o danym aspekcie opieki klinicznej, które zostało przyjęte jako dobra praktyka przez urologów lub innych klinicystów. <i>Opinia eksperta</i> – oświadczenie osiągnięte na drodze konsensusu panelu ekspertów, oparte na ich doświadczeniu, wiedzy i ocenie.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i> A – dowody naukowe popierające silną lub umiarkowaną rekomendację wskazujące, że zalecenie może dotyczyć większość pacjentów w większości przypadków i jest mało prawdopodobne, że przyszłe dowody naukowe zmienią siłę rekomendacji; B – dowody naukowe popierające silną lub umiarkowaną rekomendację wskazujące, że zalecenie może dotyczyć większość pacjentów w większości przypadków, ale mogą pojawić się dowody zmieniające wnioskowanie; C – dowody naukowe popierające silną (rzadko) lub umiarkowaną rekomendację wskazujące, że zalecenie może dotyczyć większość pacjentów w większości przypadków, ale pojawiające się lepsze dowody prawdopodobnie zmienią wnioskowanie. <i>Rekomendacja warunkowa może być poparta dowodami każdego poziomu.</i></p>

AUA – American Urological Association; BMA – Brazilian Medical Association; CUA – Canadian Urological Association; EAU – European Association of Urology; ICSM – International Consultation on Sexual Medicine.

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 dopłytkowe 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 dopłytkowe 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 ilość 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 NLPZ (EAU 2020, BMA 2018, AUA 2015). W celu leczenia współistniejących zaburzeń erekcji wytyczne EAU 2020 wskazały na możliwość stosowania inhibitorów PDE5. W ramach leczenia nefarmakologicznego 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.

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xiaflex / Xiapex we wskazaniu choroba Peyroniego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Anglia - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 09.11.2020 r. z użyciem słów kluczowych: *Xiapex / Xiaflex / collagenase clostridium histolyticum / Peyronie's disease*, odnaleziono rekomendację Scottish Medicines Consortium z 2015 r. dotyczącą finansowania ocenianej technologii medycznej oraz jedno oświadczenie (zalecenie) wydane przez All Wales Medicines Strategy Group z 2015 r. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Xiapex we wskazaniu choroba Peyroniego

Organizacja, rok	Treść
SMC 2015 ⁴ (Szkocja)	<p>Status: nierekomendowane</p> <p>W związku z brakiem dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, produkt leczniczy Xiapex nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS Scotland we wskazaniu choroba Peyroniego.</p> <p>Szczegóły:</p> <p>Podmiot odpowiedzialny nie przekazał do SMC informacji dotyczących produktu Xiapex we wskazaniu: leczenie dorosłych mężczyzn z chorobą Peyroniego z wyczuwalną dotykowo płytką i skrzywieniem prącia o co najmniej 30 stopni na początku leczenia. W rezultacie tego, nie zaleca się jego stosowania w ramach NHS Scotland.</p>
AWMSG 2015 ⁵ (Walia)	<p>Status: niezatwierdzone</p> <p>AWMSG wydało zalecenie, w którym wskazano, że w związku z brakiem przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, produkt Xiapex nie może zostać zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu dorosłych mężczyzn z chorobą Peyroniego z wyczuwalną płytką nazębną i skrzywieniem pod kątem co najmniej 30 stopni na początku terapii.</p> <p>Szczegóły:</p> <p>Produkt Xiapex nie może zostać zatwierdzony do użytku w ramach NHS Wales w związku z brakiem przeprowadzenia oceny w/w technologii przez NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Anglia) i AWMSG. Lek nie powinien być przepisywany rutynowo w ramach NHS Wales w ww. wskazaniu.</p>

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; SMC – Scottish Medicines Consortium.

⁴ Scottish Medicines Consortium, collagenase clostridium histolyticum (Xiapex): <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/collagenase-clostridium-histolyticum-xiapex-nonsubmission-105915/>

⁵ All Wales Medicines Strategy Group, collagenase clostridium histolyticum (Xiapex): <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/collagenase-clostridium-histolyticum-xiapex1/>

8. Alternatywne technologie medyczne

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w 2019 r. w ocenianym wskazaniu w ramach importu docelowego nie sprowadzono innych produktów.

Odnalezione wytyczne (patrz. rozdz. 6. niniejszego opracowania), obok kolagenazy *clostridium histolyticum*, jako terapię służącą leczeniu choroby Peyroniego wskazywały najczęściej na podanie dopłytkowe interferonu alfa-2b oraz werapamilu. Należy zwrócić jednak 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.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi od ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinie.

Mając powyższe na uwadze, uznano, że technologię alternatywną w ocenianym wskazaniu stanowi interferon alfa-2b.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (z dn. 21.10.2020 r.) 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 substancją czynną stanowił interferon alfa-2b).

W poniżej tabeli przedstawiono porównanie cen produktu Xiaflex / Xiapex oraz produktu zawierającego interferon alfa-2b (Intron A). Ceny podane w PLN przeliczono z uwzględnieniem kursów NBP z dnia 12.11.2020 r.⁶

Tabela 4. Ceny produktów Xiaflex / Xiapex oraz Intron A / Introna

Kraj	Xiaflex / Xiapex	Intron A
Polska	19 969,19 PLN netto za opakowanie (0,9 mg) <i>Źródło: pismo znak PLD.45340.2348.2020.4.AD z dnia 14.11.2020 r.</i>	brak danych
USA	Xiaflex – proszek do sporządzania roztworu iniekcji <ul style="list-style-type: none"> 5 268,58 USD (20 017,97 PLN) za 1 opakowanie, dawka: 0,9 mg <i>Źródło: https://www.drugs.com/price-guide/xiaflex</i>	Intron A – proszek do sporządzania roztworu do iniekcji <ul style="list-style-type: none"> 330,32 USD (1 255,05 PLN) za 1 opakowanie, dawka: 10 mln j.m. 586,98 USD (2 230,23 PLN) za 1 opakowanie, dawka: 18 mln j.m. 1 613,61 USD (6 130,91 PLN) za 1 opakowanie, dawka: 50 mln j.m. Intron A – roztwór do iniekcji <ul style="list-style-type: none"> 752,92 USD (2 860,72 PLN) za 3,8 ml, dawka 6 mln j.m./ml 1 042,02 USD (3 959,15 PLN) za 3,2 ml, dawka 10 mln j.m./ml <i>Źródło: https://www.drugs.com/price-guide/intron-a#injectable-powder-for-injection-18000000-intl-units</i>

⁶ kurs średni dolara amerykańskiego (USD) dn. 12.11.2020 r. wynosił 3,7995.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania produktu Xiaflex/Xiapex we wskazaniu choroby Peyroniego przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.11.2020 r., z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w zał. 13.1. niniejszego opracowania. W strategii wyszukiwania zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej populacji i interwencji. Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	pacjenci z chorobą Peyroniego	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Xiaflex / Xiapex /kolagenaza <i>clostridium histolyticum</i>	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, m.in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> ○ przeglądy systematyczne badań randomizowanych z metaanalizą, ○ przeglądy systematyczne badań randomizowanych bez metaanalizy, • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. <p><i>Do analizy skuteczności praktycznej włączano badania o najwyższej liczebności populacji badanej (>900 pacjentów).</i></p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście; • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

9.2. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji

9.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego Agencji do analizy włączono **przegląd systematyczny badań randomizowanych z metaanalizą sieciową (NMA), 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.

Dodatkowo, do niniejszej analizy włączono **badanie IV fazy z długoterminowym (5-letnim) okresem obserwacji, do którego włączano pacjentów z badań IMPRESS I, IMPRESS II oraz dwóch badań open-label**. W ramach przeglądu systematycznego Agencji 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, w niniejszym rozdziale zostały uzupełnione również o dane ze strony ClinicalTrials.gov oraz abstraktu Goldstein 2020a (brak dostępu do publikacji pełnotekstowej).

Do analizy skuteczności praktycznej włączono badanie Nguyen 2020 – wielośrodkową analizę retrospektywną oceniającą skuteczność kolagenazy *clostridium histolyticum* w ostrej fazie choroby Peyroniego.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego – Goldstein 2020, Nguyen 2020.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Goldstein 2020 (ClinicalTrials.gov: NCT02298829; abstrakt Goldstein 2020a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Endo Pharmaceuticals Inc.</p>	<p>Prospektywne, obserwacyjne badanie IV fazy z długoterminowym okresem obserwacji, z analizą <i>post-hoc</i>, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kolagenazy <i>clostridium histolyticum</i> u pacjentów z chorobą Peyroniego w podziale na subpopulacje wg stopnia zwapnienia płytki.</p> <p>Do badania włączano pacjentów z badań IMPRESS I, IMPRESS II (ClinicalTrials.gov: NCT01221597, NCT01221623) oraz dwóch badań open-label (ClinicalTrials.gov: NCT01243411, NCT01685437).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5 lat (od pierwszego podania leku).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci którzy w badaniach IMPRESS I, IMPRESS II lub jednym z dwóch badań open label otrzymali co najmniej 1 dawkę kolagenazy <i>clostridium histolyticum</i> i u których raportowano co najmniej 1 wizytę w ramach obserwacji.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> N = 234 (pacjenci włączeni do analizy <i>post-hoc</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ocenę krzywizny prąca przeprowadzono u 214 pacjentów; ocenę wg PDQ przeprowadzono u 161 pacjentów. <p>Badanie ukończyło 204 pacjentów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ocena krzywizny prąca, punktów końcowych raportowanych przez pacjenta wg Kwestionariusza Choroby Peyroniego (PDQ, ang. Peyronie's Disease Questionnaire), zmiana wyniku międzynarodowego wskaźnika funkcji erekcyjnej (ang. international index of erectile function, IIEF), stopień zwapnienia płytki Peyroniego, profil bezpieczeństwa.
<p>Nguyen 2020</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych.</p>	<p>Wielośrodkowe (5 ośrodków w USA), retrospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kolagenazy <i>clostridium histolyticum</i> w ostrej fazie choroby Peyroniego.</p> <p>Dane były zbierane przed i po rozpoczęciu leczenia od kwietnia 2014 do marca 2018 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> Kolagenaza <i>clostridium histolyticum</i> (CCH) – 4 cykle, każdy co 6 tygodni; w każdym cyklu 2 iniekcje doogniskowe po 0,58 mg w odstępie 24-72 godz.</p> <p>Średnia liczba cykli przeprowadzona w obu grupach wyniosła 3,2.</p> <p>Pacjentów podzielono na dwie grupy ze względu na czas trwania choroby:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy z chorobą Peyroniego leczeni kolagenazą <i>clostridium histolyticum</i> z wyczuwalną płytką i zakrzywieniem prąca o co najmniej 30°.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> N=918</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa 1. (ostra faza) N=134 Grupa 2. (faza przewlekła) N=784 <p>Pacjenci, którzy ukończyli 4 cykle leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa 1. N=74 Grupa 2. N=428 <p>Przyczynami nieukończenia leczenia (przed podaniem 4. cyklu)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana w krzywiznie prąca (skuteczną poprawę definiowano jako zmniejszenie zakrzywienia o $\geq 20\%$).</p> <p><u>Pozostałe:</u> - liczba pacjentów, u których po leczeniu CCH wykonano zabieg chirurgiczny w celu korekty krzywizny; - profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none">• Grupa 1. z fazą ostrą (≤ 6 miesięcy)• Grupa 2. z fazą przewlekłą (> 6 miesięcy)	były: brak początkowej odpowiedzi na leczenie, wymagające podróże do ośrodków, utrata ubezpieczenia, utrata partnerki/partnera, komplikacje po wcześniejszym wstrzyknięciu oraz znacząca poprawa w krzywiźnie pęca.	

9.2.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 7. Wyniki przeglądu systematycznego z NMA – Russo 2019

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
<p>Russo 2019</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Celem przeprowadzonej NMA była ocena skuteczności klinicznej różnych terapii (podawanych doustnie, wewnątrzdotytkowo, ang. intralesional) choroby Peyroniego w randomizowanych badaniach kontrolowanych.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, Scopus, Web of Science. Wyszukiwanie obejmowało okres do 30.09.2017 r.</p> <p>Zastosowane hasła: "Peyronie's", "Peyronie's disease", "penile curvature", "medical therapy", "treatment", "intralesional", "intralesional therapy", "management."</p> <p>Przeanalizowano również referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>PICOS: P: choroba Peyroniego; I/C: kolagenaza <i>clostridium histolyticum</i>, kwas hialuronowy, werapamil, interferon alfa-2b; O: pierwszorzędowy: zmiana w krzywiznie prącia; drugorzędowy: zmiana wyniku międzynarodowego wskaźnika funkcji erekcyjnej (ang. international index of erectile function, IIEF). S: RCT.</p> <p>Wykluczano badania crossover, badania oparte na opisach i seriach przypadków, badania jednoramienne, open-label oraz z niewystarczającą ilością danych (w związku z zaplanowaną NMA).</p>	<p>Do przeglądu włączono łącznie 5 publikacji, w których porównywano następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • werapamil N=69 vs kwas hialuronowy N=63 (Favilla 2017), czas obserwacji: 12 tyg.; • kolagenaza <i>clostridium histolyticum</i> (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 (INFα-2b) N=53 vs PLC N=50 (Hellstrom 2006), czas obserwacji: 6 tyg.; • INFα-2b N=19 vs PLC N=20 (Kendirci 2005), czas obserwacji: 6 tyg. <p>W NMA dokonano porównania poszczególnych terapii względem placebo (PLC) oraz względem innych terapii. Populacja włączona do NMA liczyła łącznie 1 050 pacjentów. Średnia wieku pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami wyniosła od 52,0 do 58,2 lat. <u>W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki porównań dot. CCH vs PLC, INFα-2b vs PLC oraz INFα-2b vs CCH.</u></p> <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCH: 4 cykle, każdy w odstępie 6 tygodniowym; w cyklu podawano 2 wstrzyknięcia - (każde w dawce 0,58 mg) w odstępach od 24 do 72 godz.; • INFα-2b: dawka 5x10⁶ j.m dwa razy w tygodniu co 12 tyg. lub raz w tygodniu co 6 tyg. (raz w tygodniu przez 6 miesięcy, dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni lub raz w tygodniu przez 12 tyg, z dawką 10 mg werapamilu). 	<p>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przegląd niskiej jakości⁸</p> <p>Jakość dowodów oraz NMA autorzy przeglądu ocenili z wykorzystaniem narzędzi do oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznego wg Cochrane reviews. Ryzyko wystąpienia błędów systematycznego w badaniach IMPRESS I i IMPRESS II w każdej z ocenianych domen oceniono jako niskie. Natomiast w badaniach oceniających INFα-2b wskazano na wysokie ryzyko wystąpienia błędów selekcji (w zakresie losowego przydziału do grup oraz utajnienia kodu randomizacji), a także błędów utraty.</p> <p>Heterogeniczność pomiędzy badaniami wykazano na podstawie protokołów oraz czasu obserwacji (heterogeniczność została szczegółowo omówiona w publ. źródłowej).</p>

Tabela 8. Wyniki skuteczności – NMA

	CCH vs PLC	INFα-2b vs PLC	INFα-2b vs CCH
	MD [95% CI]		
poprawa w zakresie krzywizny prącia	-0,41 [-19,00; 18,17]	-0,50 [-18,47; 17,47]	-0,09 [-25,94; 25,76]
poprawa w zakresie funkcji erekcyjnej IIEF	-0,61 [-1,01; -0,20]	0,04 [-0,39; 0,48]	0,65 [0,06; 1,25]

⁸ niska jakość – przegląd posiada jedną wadę krytyczną. Przegląd niskiej jakości może nie zapewnić kompleksowego podsumowania, a co za tym dokładnego wnioskowania na podstawie wyników z dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
	<p>W przypadku powtarzających się danych z tego samego badania, włączano dane najbardziej kompletne.</p>	<p>Podsumowując, CCH oraz INFα-2b w porównaniu z PLC wykazują nieistotnie statystycznie nieznacznie większy wpływ na poprawę krzywizny prącia, natomiast CCH w porównaniu z INFα-2b ma zbliżony (nieistotny statystycznie) efekt w ocenie tego punktu końcowego.</p> <p>W ocenie poprawy w zakresie funkcji erekcyjnej CCH wykazała istotnie statystycznie mniejszy wpływ porównaniu z PLC oraz INFα-2b.</p> <p>W rankingu SUCRA⁷ (analiza klasyfikująca, szeregująca terapie od najlepszej do najgorszej), najwyższe wyniki raportowano w przypadku kolagenazy <i>clostridium histolyticum</i> oraz INFα-2b, odpowiednio: 56,3% oraz 56,9%.</p> <p>Podsumowanie i wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Należy zaznaczyć, że w badaniach IMPRESS I i IMPRESS II w grupie przyjmującej CCH wykazano istotną statystycznie ($p < 0,0001$) większą średnią poprawę krzywizny prącia (o 34%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (o 18,2%).</p> <p>Wyniki przeprowadzonej NMA sugerują, że największe korzyści ogółem dla pacjentów z chorobą Peyroniego wykazuje kolagenaza <i>clostridium histolyticum</i> oraz interferon alfa-2b, natomiast w poprawie funkcji erekcyjnej najlepszy jest kwas hialuronowy.</p> <p>Nie analizowano zdarzeń niepożądanych poszczególnych terapii w związku z niską liczbą raportowanych zdarzeń ogółem we włączonych badaniach.</p>	

⁷ SUCRA (ang. surface under the cumulative ranking curve) – ranking form leczenia polegający na szacowaniu prawdopodobieństwa znajdowania się danej terapii na określonym miejscu w rankingu (wszystkich ocenianych terapii).

Skuteczność na podstawie badania Goldstein 2020**Wyniki w podziale na subpopulacje wg statusu zwapnienia płytki (Goldstein 2020)****Tabela 9. Ocena średniej krzywizny prząca w ocenianych subpopulacjach w poszczególnych punktach odcięcia danych**

Punkt końcowy	bez zwapnienia płytki			z punktowymi zwapnieniami			ze zwapnieniem płytki [#]		
	baseline n=160	badania pierwotne n=160	po 5 latach n=119	baseline n=27	badania pierwotne n=27	po 5 latach n=20	baseline n=27	badania pierwotne n=27	po 5 latach n=19
średnia krzywizna prząca	52,3°	31,4°	27,3°	53,7°	29,6°	30,0°	51,0°	29,3°	27,0°

[#] – zwapnienie, które nie utrudnia wstrzyknięcia leku.

Należy zwrócić uwagę, że jak wskazano w publikacji źródłowej, niska liczebność prób ograniczyła siłę statystyczną przeprowadzonej analizy.

Zarówno w stosunku badań pierwotnych do baseline, jak i po 5 latach obserwacji do baseline raportowano poprawę średniej krzywizny prząca.

Zmiana krzywizny prząca 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 prząca 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 prząca o średnio 4,3° ($\Delta = -4,3$; 95% CI = -6,9; -1,7),
- w subpopulacji z punktowymi zwapnieniami raportowano wzrost średniej krzywizny prząca o średnio 0,2° ($\Delta = 0,2$; 95% CI = -4,3; 4,7),
- w subpopulacji ze zwapnieniem płytki raportowano spadek średniej krzywizny prząca 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 PDQ, 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). Poprawę (nieistotną statystycznie) obserwowano również w pozostałych domenach kwestionariusza PDQ, tj. w ocenie symptomów psychologicznych, fizycznych oraz bólu.

Bezpieczeństwo na podstawie badania Goldstein 2020**Tabela 10. Profil bezpieczeństwa – Goldstein 2020**

Punkt końcowy	bez zwapnienia płytki N=178	z punktowymi zwapnieniami N=28	ze zwapnieniem płytki N=28
	n (%)		
≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE)	32 (18,0)	4 (14,3)	4 (14,3)
≥ 1 ciężkie AE	4 (2,2)	0	0

Punkt końcowy	bez zwapnienia płytki N=178	z punktowymi zwapnieniami N=28	ze zwapnieniem płytki N=28
	n (%)		
zgon	1 (0,6)	0	0
≥ 1 AE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim	15 (8,4)	2 (7,1)	1 (3,6)
≥ 1 AE związane z leczeniem	0	0	0
przerwanie leczenia w związku z wystąpieniem ≥ 1 AE	0	0	0

Ogółem co najmniej 1 AE raportowano u 17% pacjentów w całym badaniu (n/N=40/234). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano wyłącznie w grupie pacjentów bez zwapnienia płytki.

W ramach ciężkich AE raportowano: owrzodzenie stopy cukrzycowej z zapaleniem kości i szpiku (n=1), niedokrwiennie zapalenie jelita grubego, wstrząs hipowolemiczny i kwasicę metaboliczną zakończone zgonem (n=1), zawał mięśnia sercowego (n=1), niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia (n=1).

Żadne z AE nie zostały uznane za związane z leczeniem.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji ogólnej (abstrakt 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, p<0,02);
- 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; p<0,0003).

Zdarzenia niepożądane raportowano u 17,5% pacjentów (n=49). Żadne z raportowanych AE nie zostało uznane za związane z leczeniem. Nie raportowano długoterminowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

Skuteczność praktyczna na podstawie 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 (p < 0,0001). Średnia zmiana w zakrzywieniu w stosunku do baseline wyniosła 14,5° ± 14 (30,1%).

Tabela 11. Wyniki skuteczności praktycznej CCH w ostrej i przewlekłej fazie choroby Peyroniego

Efekty	Faza ostra N = 134	Faza przewlekła N = 784	p
Zakrzywienie prącia przed leczeniem	48,9	48,1	0,6
Zakrzywienie prącia po leczeniu	35,4	32,5	0,06
Całkowita zmiana w zakrzywieniu	13,5	15,6	0,09
Ilość pacjentów z co najmniej 20% poprawą w zakrzywieniu	85 (63,4%)	542 (69,1%)	0,19
Ilość pacjentów, która wymagała operacji korekcyjnej	8 (6%)	26 (3,3%)	0,133

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w końcowej zmianie zakrzywienia pomiędzy 1. a 2. grupą pacjentów (13,5° vs 15,6°, p = 0,09).

Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą 1. i 2. w ocenie odsetka pacjentów z co najmniej 20% poprawą w zakrzywieniu prącia oraz pacjentów wymagających operacji korekcyjnej po zastosowanym leczeniu CCH.

Bezpieczeństwo na podstawie badania Nguyen 2020

Tabela 12. Profil bezpieczeństwa – Nguyen 2020

Zdarzenia niepożądane	Faza ostra N = 134	Faza przewlekła N = 784
	n (%)	

Zdarzenia niepożądane w stopniu umiarkowanym do ciężkiego związane z leczeniem	16 (11,9)	77 (9,8)
Krwiak o ciężkim nasileniu	7 (5,2)	39 (5)
Pęknięcie błony białawej prącia (tunica albuginea)	0	7 (0,9)
Obrzęk o ciężkim nasileniu	2 (1,5)	10 (1,3)
Inne	7 (5,2)	21 (2,7)

Podczas leczenia CCH 10,1% wszystkich pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego związanych z leczeniem. Nie raportowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy 1. a 2. grupą (odpowiednio 11,9% vs 9,8%, $p > 0,05$).

9.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje 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).

W ramach **specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania** produktu Xiaflex, m.in. u pacjentów z chorobą Peyroniego, należy zwrócić uwagę na:

- Pęknięcie ciała jamistego (złamanie prącia) lub inne ciężkie obrażenia prącia podczas leczenia choroby Peyroniego – pęknięcia ciała jamistego było zgłaszane jako ciężkie działanie niepożądane po wstrzyknięciu produktu leczniczego zawierającego kolagenazę *clostridium histolyticum* u 5 na 1 044 pacjentów (0,5%) w przeprowadzanych z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej badaniach klinicznych dotyczących choroby Peyroniego. U 0,9% pacjentów zgłaszano występowanie w skojarzeniu takich objawów jak siniaki lub krwiak, nagłe ustąpienie wzwodu prącia i (lub) odgłos lub uczucie „trzasku” prącia (w takich przypadkach nie można wykluczyć diagnozy pęknięcia ciała jamistego). Ciężki krwiak prącia zgłaszano również jako działanie niepożądane u 39 na 1 044 pacjentów (3,7%) w przeprowadzanych z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej badaniach klinicznych dotyczących choroby Peyroniego.
- Reakcje alergiczne – w prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby części dwóch badań klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo, dotyczących choroby Peyroniego, u większego odsetka pacjentów leczonych produktem zawierającym kolagenazę *clostridium histolyticum* (4%) występował świąd umiejscowiony w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo (1%) po maksymalnie 4 cyklach leczenia.
- Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi – w dwóch przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby badaniach III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczących choroby Peyroniego, u 65,5% pacjentów leczonych produktem zawierającym kolagenazę *clostridium histolyticum* wystąpił krwiak prącia, a u 14,5% wystąpił siniak prącia. Nie potwierdzono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe inne niż kwas acetylosalicylowy w dawce do 150 mg na dobę przed wstrzyknięciem produktu.
- Immunogenność – w badaniach klinicznych dotyczących choroby Peyroniego 6 tygodni po pierwszym cyklu leczenia produktem zawierającym kolagenazę *clostridium histolyticum* u około 75% pacjentów występowały przeciwciała przeciwko AUX-I i u około 55% pacjentów występowały przeciwciała przeciwko AUX-II. W czwartym cyklu leczenia u > 99% pacjentów występowały wysokie miana przeciwciał przeciwko AUX-I i AUX-II. Przeciwciała neutralizujące przeciwko AUX-I lub AUX-II wykryto odpowiednio u 60% i 51,8%, badanych pacjentów. Pięć lat po pierwszym wstrzyknięciu u większości pacjentów (>90%) stwierdzono obecność przeciwciał anty-AUX-I i anty-AUX-II. Ponadto utrzymywała się obecność przeciwciał neutralizujących anty-AUX-I i anty-AUX-II.

Nie obserwowano żadnego widocznego związku między częstością występowania przeciwciał, mianem przeciwciał lub statusem neutralizującym a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi. Nie zaobserwowano żadnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa związanych z zahamowaniem działania endogennych ludzkich metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, w szczególności

nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych wskazujących na rozwój lub zaostrzenie chorób autoimmunologicznych lub zespołu mięśniowo-szkieletowego.

Na stronach URPL, EMA i FDA przeprowadzono przeszukiwanie w dniu 09.11.2020 r. i nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących stosowania Xiaflex / Xiapex, innych niż te uwzględnione w ChPL Xiapex.

9.3. Ograniczenia badań i analizy

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.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z pismem zlecającym Ministerstwa Zdrowia, preparat Xiaflex (Xiapex) sprowadzany jest z zagranicy na zasadzie importu docelowego.

W piśmie przekazującym dane dotyczące refundacji w ramach importu docelowego produkty Xiaflex (Xiapex) Ministerstwo Zdrowia nie wskazało ilości wydanych zgód w 2019 r. Poniższa tabela przedstawia dane wskazane przez MZ.

Tabela 13. Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktu Xiaflex w 2019 r.

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	Xiaflex (Xiapex), collagenase <i>clostridium histolyticum</i> , 0,9 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Koszt za opakowanie produktu	19 969,19 PLN netto
Liczebność populacji	Brak populacji
Lista innych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu	Brak produktów leczniczych

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W przedmiotowej sprawie nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, natomiast **MZ wskazało na „brak populacji”**. 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.

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

- dawkowanie produktu Xiaflex na podstawie ChPL: „0,58 mg na każde wstrzyknięcie w płytkę Peyroniego. Objętość roztworu po sporządzeniu (...) to 0,25 ml (...). Kuracja składa się z maksymalnie 4 cykli leczenia. Każdy cykl leczenia składa się z dwóch wstrzyknięć produktu leczniczego Xiapex (...)”; założono zużycie 1 opakowania jednostkowego na 1 wstrzyknięcie;
- dawkowanie interferonu alfa-2b na podstawie publikacji Russo 2019: „dawka 5×10^6 j.m dwa razy w tygodniu co 12 tyg. (...)” – przyjęto, że jest to jeden cykl podania $INF\alpha-2b$;
- 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 przedstawionych w rozdz. 8. niniejszego opracowania): 12 477,27 PLN; w związku z tym, że długość terapii $INF\alpha-2b$ 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 brutto⁹), natomiast technologią alternatywną ($INF\alpha-2b$, 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.

⁹ Cenę brutto oszacowano uwzględniając marżę hurtową (5%) oraz VAT (8%).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 23.09.2020 r., znak PLD.45340.2348.2020.2.AD (data wpływu do AOTMiT: 23.09.2020 r.), Minister Zdrowia 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, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego

- Xiaflex/Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*), 0,9 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

we wskazaniu: choroba Peyroniego, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

W toku prac (pismem z dnia 04.11.2020 r., znak OT.4311.17.2020.ALW.2) wystąpiono do MZ z prośbą o przekazanie informacji na temat cen i wielkości refundacji produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex oraz innych produktów leczniczych, sprowadzanych do Polski w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu. Odpowiedź MZ przekazano pismem z dnia 14.11.2020 r., znak PLD.45340.2348.2020.4.AD.

Problem zdrowotny

Choroba Peyroniego (PD, ang. Peyronie's disease, ICD-10: N48.6) zgodnie z definicją opracowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne charakteryzuje się zwłóknieniem błony białawej (*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%).

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Łącznie odnaleziono wytyczne kliniczne 4 towarzystw (American Urological Association z 2015 r., Canadian Urological Association z 2018 r., Brazilian Medical Association z 2018 r., European Association of Urology z 2020 r.) oraz jednego zespołu ekspertów (International Consultation on Sexual Medicine, z 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 dopłytkowe 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° (EAU 2020, CUA 2018, BMA 2018 oraz AUA 2015) do < 90° (CUA 2018, BMA 2018 oraz AUA 2015).

Ponadto, większość wytycznych zgodnie wskazuje dwie inne terapie, jakie można stosować w leczeniu choroby Peyroniego: podanie dopłytkowe 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 ilość 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 jedne z wytycznych (CUA 2018) wskazały, że w I linii leczenia powinna być stosowana kolagenaza *clostridium histolyticum*, natomiast w II linii – interferon lub werapamil.

Mając powyższe na uwadze, uznano, że technologią alternatywną w ocenianym wskazaniu stanowi interferon alfa-2b.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację Scottish Medicines Consortium z 2015 r. dotyczącą finansowania ocenianej technologii medycznej oraz jedno oświadczenie (zalecenie) wydane przez All Wales Medicines Strategy Group z 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.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego Agencji do analizy włączono przegląd systematyczny z NMA, którego celem było porównanie skuteczności różnych metod terapii (w tym kolagenazy *clostridium histolyticum*, CCH) 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.

Dodatkowo, opisano badanie IV fazy z długoterminowym (5-letnim) okresem obserwacji, do którego włączano pacjentów z badań IMPRESS I, IMPRESS II oraz dwóch badań open-label (Goldstein 2020). Natomiast w ramach oceny skuteczności praktycznej włączono wielośrodковую analizę retrospektywną oceniającą skuteczność CCH w ostrej fazie choroby Peyroniego (Nguyen 2020).

Przegląd systematyczny Russo 2019 w skali AMSTAR II zostało oceniony jako przegląd niskiej jakości. Badania Nguyen 2020 oraz Goldstein 2020 zostały ocenione wg skali NICE i uzyskały odpowiednio 8 i 7 punktów na 8 możliwych (w badaniu Goldstein 2020 nie wskazano, że pacjenci byli włączani kolejno).

Wyniki skuteczności klinicznej i praktycznej

W przeglądzie systematycznym Russo 2019 CCH oraz INF α -2b w porównaniu z PLC wykazały nieistotnie statystycznie nieznacznie większy wpływ na poprawę krzywizny prącia, natomiast CCH w porównaniu z INF α -2b miał zbliżony (nieistotny statystycznie) efekt w ocenie tego punktu końcowego. W ocenie poprawy w zakresie funkcji erekcyjnej CCH wykazała istotnie statystycznie mniejszy wpływ w porównaniu z PLC oraz INF α -2b. 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 badaniu Goldstein 2020 zarówno w stosunku badań pierwotnych do baseline, jak i po 5 latach obserwacji do baseline w każdej z ocenianych grup (bez zwapnienia płytki, z punktowym zwapnieniem oraz z ogólnym zwapnieniem płytki) raportowano poprawę średniej krzywizny prącia. Po 5 latach follow-up, w ocenie punktów końcowych raportowanych przez pacjenta wg kwestionariusza PDQ, 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). Poprawę obserwowano również w pozostałych domenach kwestionariusza PDQ, tj. w ocenie symptomów psychologicznych, fizycznych oraz bólu. Należy podkreślić, że niska liczebność prób ograniczyła siłę statystyczną przeprowadzonej analizy (nie wskazano na istotność statystyczną wyników).

W badaniu dot. skuteczności praktycznej, Nguyen 2020 wykazano, że u wszystkich badanych pacjentów zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w zakrzywieniu prącia ze średniej $48,2^\circ \pm 15,9^\circ$ przed rozpoczęciem leczenia do $32,9^\circ \pm 16,2^\circ$ po zakończeniu leczenia ($p < 0,0001$). Średnia zmiana w zakrzywieniu w stosunku do baseline wyniosła $14,5^\circ \pm 14$ (30,1%).

Wyniki bezpieczeństwa

W badaniu Goldstein 2020 co najmniej 1 AE raportowano u 17% pacjentów ogółem. Ciężkie AE raportowano wyłącznie w grupie pacjentów bez zwapnienia płytki (2,2%) i były to: owrzodzenie stopy cukrzycowej z zapaleniem kości i szpiku ($n=1$), niedokrwienne zapalenie jelita grubego, wstrząs hipowolemiczny i kwasica metaboliczna zakończone zgonem ($n=1$), zawał mięśnia sercowego ($n=1$), niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia ($n=1$). Żadne z AE nie zostały uznane za związane z leczeniem.

W badaniu Nguyen 2020 AE o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego związane z leczeniem raportowano u 10,1% pacjentów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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 (INF α -2b) – 99 578,12 PLN.

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.

Opinie ekspertów

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Goldstein 2020	Goldstein I, et al., Long-term Curvature Deformity Characterization in Men Previously Treated With Collagenase Clostridium Histolyticum for Peyronie's Disease, Subgrouped by Penile Plaque Calcification, <i>Urology</i> . 2020 Sep 4; S0090-4295 (20) 31094-3.
Goldstein 2020a	Goldstein I, et al., Long-Term Safety and Curvature Deformity Characterization in Patients Previously Treated with Collagenase clostridium Histolyticum for Peyronie's Disease, <i>J Urol</i> . 2020 Jun; 203 (6) :1191-1197 (brak dostępu do publikacji pełnotekstowej, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31922462/ , https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000000743)
Nguyen 2020	Nguyen HMT, et al., Safety and Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum in the Treatment of Acute Phase Peyronie's Disease: A Multi-institutional Analysis, <i>Urology</i> . 2020 Nov;145: 147-151.
Russo 2019	Russo GI, et al., Comparative Effectiveness of Intralesional Therapy for Peyronie's Disease in Controlled Clinical Studies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, <i>J Sex Med</i> . 2019 Feb; 16 (2): 289-299.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AUA 2015	Nehra A, et al., Peyronie's disease: AUA Guideline, <i>J Urol</i> . 2015 Sep; 194 (3): 745–753.
AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group, Collagenase Clostridium histolyticum (Xiapex®) powder and solvent for solution for injection Swedish Orphan Biovitrum Ltd, May 2015, https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/collagenase-clostridium-histolyticum-xiapex1/ (data dostępu: 16.11.2020 r.)
BMA 2019	Aita G, et al., Peyronie's disease: clinical treatment. Guidelines in Focus., <i>Rev. Assoc. Med. Bras.</i> vol.65 no.10 São Paulo Oct. 2019
CUA 2018	Bella AJ, et al., 2018 Canadian Urological Association guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature, <i>Can Urol Assoc J</i> . 2018 May; 12(5): E197–E209.
EAU 2020	EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
ICSM 2016	Chung E, et al., Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease, <i>J Sex Med</i> . 2016 Jun; 13 (6): 905-23.
SMC 2015	Statement of Advice, collagenase clostridium histolyticum (Xiapex) Swedish Orphan Biovitrum Ltd, SMC No. (1059/15), https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/collagenase-clostridium-histolyticum-xiapex-nonsubmission-105915/ (data dostępu: 16.11.2020 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL Xiapex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xiapex, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xiapex (data ostatniej aktualizacji: 02.03.2020 r.)
EMA PS 2020	European Medicines Agency, Public Statement: Xiapex, Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union, 24 February 2020, EMA/95504/2020, EMEA/H/C/002048, https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-xiapex-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf
NBP	Kursy walut: https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a221z201112 (12.11.2020 r.)
ulotka FDA Xiaflex	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125338s109lbl.pdf (data ostatniej aktualizacji: 06.06.2018 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.
Randhawa 2019	Randhawa K, Shukla CJ, Non-invasive treatment in the management of Peyronie's disease, <i>Ther Adv Urol</i> 2019, Vol. 11: 1–13

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data wyszukiwania: 06.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp clostridiopeptidase A/	1375
#2	Xiaflex.ab,kw,ti.	103
#3	Xiapex.ab,kw,ti.	65
#4	clostridiopeptidase.ab,kw,ti.	26
#5	"e.c. 3.4.24.3".ab,kw,ti.	14
#6	microbial.ab,kw,ti.	203055
#7	Clostridium histolyticum.ab,kw,ti.	890
#8	"bacter*".ab,kw,ti.	915009
#9	abc.ab,kw,ti.	34810
#10	"collagen*".ab,kw,ti.	256319
#11	6 or 7 or 8 or 9	1056707
#12	10 and 11	7299
#13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 12	8008
#14	exp Peyronie disease/	3948
#15	fibrous.ab,kw,ti.	59521
#16	"cavernit*".ab,kw,ti.	16
#17	15 and 16	1
#18	"fibromatos*".ab,kw,ti.	4143
#19	"indurat*".ab,kw,ti.	8006
#20	18 or 19	12137
#21	penile.ab,kw,ti.	31662
#22	20 and 21	494
#23	"plastic*".ab,kw,ti.	224624
#24	penis.ab,kw,ti.	18656
#25	19 and 23 and 24	138
#26	strabismus.ab,kw,ti.	12807
#27	23 or 26	237275
#28	24 and 27	473
#29	"Peyroni*".ab,kw,ti.	3613
#30	disease.ab,kw,ti.	4255447
#31	29 and 30	3513
#32	14 or 17 or 22 or 25 or 28 or 31	4715
#33	13 and 32	464
#34	33 and "human" [Subjects]	455

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data wyszukiwania: 06.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#21	("Xiapex"[Supplementary Concept] OR ("Xiapex"[Title/Abstract] OR "Xiaflex"[Title/Abstract] OR "clostridiopeptidase"[Title/Abstract] OR ("e c"[All Fields] AND "3.4.24.3"[Title/Abstract]) OR ("e c"[All	99

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Fields] AND "3.4.4.19"[Title/Abstract])) OR (("abc"[Title/Abstract] OR "microbial"[Title/Abstract] OR "clostridium histolyticum"[Title/Abstract] OR "bacter"[Title/Abstract] AND "collagen"[Title/Abstract]) AND ("Penile Induration"[MeSH Terms] OR ("peyroni"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]) OR ("fibrous"[All Fields] AND "cavernit"[All Fields]) OR (("f bromatos"[All Fields] OR "indurat"[All Fields]) AND ("penil"[All Fields] OR "penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields] OR "penile"[All Fields])) OR ("indurat"[All Fields] AND ("penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields]) AND "plastic"[All Fields]) OR (("plastic"[All Fields] OR ("strabismus"[MeSH Terms] OR "strabismus"[All Fields])) AND ("penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields])))) Saved search Filters: Humans Sort by: Most Recent	
#20	("Xiapex"[Supplementary Concept] OR ("Xiapex"[Title/Abstract] OR "Xiaflex"[Title/Abstract] OR "clostridiopeptidase"[Title/Abstract] OR ("e c"[All Fields] AND "3.4.24.3"[Title/Abstract]) OR ("e c"[All Fields] AND "3.4.4.19"[Title/Abstract])) OR (("abc"[Title/Abstract] OR "microbial"[Title/Abstract] OR "clostridium histolyticum"[Title/Abstract] OR "bacter"[Title/Abstract] AND "collagen"[Title/Abstract]) AND ("Penile Induration"[MeSH Terms] OR ("peyroni"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]) OR ("fibrous"[All Fields] AND "cavernit"[All Fields]) OR (("fibromatos"[All Fields] OR "indurat"[All Fields]) AND ("penil"[All Fields] OR "penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields] OR "penile"[All Fields])) OR ("indurat"[All Fields] AND ("penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields]) AND "plastic"[All Fields]) OR (("plastic"[All Fields] OR ("strabismus"[MeSH Terms] OR "strabismus"[All Fields])) AND ("penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields]))))	149
#19	"Penile Induration"[MeSH Terms] OR ("peyroni"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]) OR ("fibrous"[All Fields] AND "cavernit"[All Fields]) OR (("fibromatos"[All Fields] OR "indurat"[All Fields]) AND ("penil"[All Fields] OR "penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields] OR "penile"[All Fields])) OR ("indurat"[All Fields] AND ("penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields]) AND "plastic"[All Fields]) OR (("plastic"[All Fields] OR ("strabismus"[MeSH Terms] OR "strabismus"[All Fields])) AND ("penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields]))	4 462
#18	("plastic"[All Fields] OR ("strabismus"[MeSH Terms] OR "strabismus"[All Fields])) AND ("penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields])	2 024
#17	"penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields]	50 632
#16	"plastic"[All Fields] OR "strabismus"[MeSH Terms] OR "strabismus"[All Fields]	369 087
#14	"indurat"[All Fields] AND ("penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields]) AND "plastic"[All Fields]	291
#13	("f bromatos"[All Fields] OR "indurat"[All Fields]) AND ("penil"[All Fields] OR "penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields] OR "penile"[All Fields])	2 257
#12	"penil"[All Fields] OR "penis"[MeSH Terms] OR "penis"[All Fields] OR "penile"[All Fields]	65 512
#11	"fibromatos"[All Fields] OR "indurat"[All Fields]	12 863
#10	"fibrous"[All Fields] AND "cavernit"[All Fields]	1
#9	"peyroni"[Title/Abstract] AND "disease"[Title/Abstract]	2 073
#8	"Penile Induration"[MeSH Terms]	2 005
#7	"Xiapex"[Supplementary Concept] OR ("Xiapex"[Title/Abstract] OR "Xiaflex"[Title/Abstract] OR "clostridiopeptidase"[Title/Abstract] OR ("e c"[All Fields] AND "3.4.24.3"[Title/Abstract]) OR ("e c"[All Fields] AND "3.4.4.19"[Title/Abstract])) OR (("abc"[Title/Abstract] OR "microbial"[Title/Abstract] OR "clostridium histolyticum"[Title/Abstract] OR "bacter"[Title/Abstract] AND "collagen"[Title/Abstract])	6 337
#6	("abc"[Title/Abstract] OR "microbial"[Title/Abstract] OR "clostridium histolyticum"[Title/Abstract] OR "bacter"[Title/Abstract]) AND "collagen"[Title/Abstract]	6 278
#5	"collagen"[Title/Abstract]	217 833
#4	"abc"[Title/Abstract] OR "microbial"[Title/Abstract] OR "clostridium histolyticum"[Title/Abstract] OR "bacter"[Title/Abstract]	1 015 095
#3	"Xiapex"[Title/Abstract] OR "Xiaflex"[Title/Abstract] OR "clostridiopeptidase"[Title/Abstract] OR ("e c"[All Fields] AND "3.4.24.3"[Title/Abstract]) OR ("e c"[All Fields] AND "3.4.4.19"[Title/Abstract])	120
#1	"xiapex"[Supplementary Concept]	18

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 06.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Microbial Collagenase] explode all trees	42
#2	(Xiaflex):ti,ab,kw OR (Xiapex):ti,ab,kw OR (clostridiopeptidase):ti,ab,kw OR (e.c. 3.4.24.3):ti,ab,kw OR (e.c. 3.4.4.19):ti,ab,kw	57
#3	(abc):ti,ab,kw OR (microbial):ti,ab,kw OR (Clostridium histolyticum):ti,ab,kw OR (bacter*):ti,ab,kw	48 066

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	(collagen*):ti,ab,kw	8 444
#5	#3 AND #4	392
#6	#1 OR #2 OR #5	406
#7	MeSH descriptor: [Penile Induration] explode all trees	79
#8	(fibromatos*):ti,ab,kw OR (indurat*):ti,ab,kw	1 476
#9	(penile):ti,ab,kw	1 786
#10	#8 AND #9	87
#11	(plastic*):ti,ab,kw AND (indurat*):ti,ab,kw AND (penis):ti,ab,kw	9
#12	(plastic*):ti,ab,kw OR (strabismus):ti,ab,kw	7 612
#13	(penis):ti,ab,kw	1 388
#14	#12 AND #13	17
#15	(Peyroni*):ti,ab,kw AND (disease):ti,ab,kw	220
#16	#7 OR #10 OR #11 OR #14 OR #15	234
#17	#6 AND #16	67

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

