



Rekomendacja nr 16/2023

z dnia 27 marca 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
leczniczego Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum)
we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym
leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi
dawkami witaminy E, pentoxyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu
5 i kąpielami borowinowymi**

Prezes Agencji rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) w 2020 r. był poddany ocenie Agencji we wskazaniu choroba Peyroniego i uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 85/2020) oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 85/2020).

W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego badań oraz aktualizacji wyszukiwania wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy zgodnie z wnioskowanym wskazaniem tj. pacjenci z chorobą Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi, odnaleziono natomiast 4 przeglądy systematyczne odnoszące się do zastosowania leku Xiaflex w populacji pacjentów chorobą Peyroniego niezależnie od przebytego leczenia – tożsamej z raportem z 2020 r.: El-Sakka 2021, Pyrgidis 2021, Hayat 2022 oraz Zhang 2022. Wyniki Zhang 2022, Hayat 2022 oraz El-Sakka 2021 wskazują spójnie, że zastosowanie kolagenazy clostridium histolyticum (CCH) w porównaniu z placebo wiąże się z istotną statystycznie oraz istotną klinicznie poprawą w zakresie skrzywienia prącia. W badaniu Zhang 2022 wskazano dodatkowo, że zastosowanie CCH związane jest z istotnym statystycznie

zmniejszeniem nasilenia objawów wg. skali Peyronie's disease symptom bother score. W publikacji Pyrgidis 2021 oceniającej skuteczność terapii skojarzonej (CCH + terapia trakcyjna) vs monoterapii (CCH) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie punktu końcowego zmniejszeniem skrzywienia prącia.

Odnosnie profilu bezpieczeństwa należy zauważyć, że w El-Sakka 2021 zdarzenia niepożądane (ból w miejscu podania, wybroczyny i pęknięcia ciał jamistych) zgłaszano u niewielkiego odsetka pacjentów jednak autorzy badania zaznaczają, że wyniki ankiety przeprowadzonej wśród personelu medycznego wskazują, że odsetek występowania zdarzeń niepożądanych jest niedoszacowany. W Zhang 2022 wskazano, że zastosowanie CCH vs PLC związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Przeprowadzono szacunkowe obliczenia wpływu na budżet z których wynika, że koszt leczenia jednego pacjenta w ramach importu docelowego wyniesie ponad 213 tys. zł. Ograniczeniem analizy wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki płatnika publicznego jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej i rzeczywistej ceny leku.

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych i rekomendacji towarzystw naukowych względem 2020 odnaleziono 1 dokument Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU 2022). Wskazano w nim, że podawanie dopłytkowe kolagenazy clostridium histolyticum jest związane z istotnym zmniejszeniem skrzywienia prącia, średnicy i długości płytki włóknistej u pacjentów ze stabilną chorobą Peyroniego. Należy zwrócić uwagę, że wg. najnowszych wytycznych EAU 2022 nie należy proponować leczenia falą uderzeniową (ESWT) w celu poprawy krzywizny prącia i redukcji wielkości płytki włóknistej.

Prezes Agencji mając na uwadze niezaspokojoną potrzebę zdrowotną związaną z ograniczonymi możliwościami leczenia choroby Peyroniego, a także iż CCH jest jedyną niechirurgiczną opcją terapeutyczną, która została zarejestrowana przez FDA w leczeniu choroby Peyroniego, rekomenduje wydawanie zgód na refundację we wskazaniu choroba Peyroniego w fazie stabilnej pod warunkiem wyczerpania dostępnych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w tej jednostce chorobowej, które są zgodne z najnowszymi wytycznymi klinicznymi oraz obowiązującą w Polsce praktyką kliniczną.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi 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 2022 r. poz. 2555, ze zm.).

Problem zdrowotny

Choroba Peyroniego (PD – ang. *Peyronie's disease*, ICD-10: N48.6) charakteryzuje się zwłóknieniem błony białawej (łac. *tunica albuginea*) prącia, któremu mogą towarzyszyć ból, deformacje, zaburzenia erekcji.

Europejskie dane epidemiologiczne wskazują, że występowanie PD określa się na 0,4-20,3% mężczyzn w populacji ogólnej i częściej dotyczy osób z zaburzeniami erekcji oraz diabetyków. Czynniki ryzyka mogą być także: nadciśnienie, zaburzenia lipidowe, kardiopatie niedokrwienne, palenie papierosów, a także nadmierne spożycie alkoholu. Charakterystyczny wiek pacjentów z PD to 50-60 lat, niemniej zdarzają się przypadki występowania tej choroby u mężczyzn < 40 r.ż.

W chorobie Peyroniego wyróżnia się dwie fazy. Faza zapalna (ostra), w której obserwuje się ból (w stanie zwiotczenia i erekcji) oraz obecność wyczuwalnych guzków w prąciu. W fazie tej zaczyna się proces odkształcenia prącia. Faza włóknista (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.

Alternatywna technologia medyczna

W celu zachowania spójności z raportem z 2020 odniesiono się do zastosowania interferon alfa-2b (INF) jako alternatywy dla CCH, ale należy zaznaczyć, że zalecenia do stosowania INF oparte są na dowodach niższej (niż w przypadku CCH), a terapia ta jest leczeniem off-label. Ponadto interferon alfa-2b obecnie nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kolagenazy są proteinazami, które hydrolizują kolagen w warunkach fizjologicznych. Xiaflex/Xiapex składa się z mieszaniny kolagenaz klasy I (AUX-I) i klasy II (AUX-II) bakterii *Clostridium*, w określonym stosunku masowym.

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

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

Wnioskowane wskazanie, tj. choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi, jest węższe w stosunku do zarejestrowanego.

Produkt leczniczy Xiaflex/Xiapex nie posiada aktualnie 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 ww. produktu do obrotu z powodów handlowych. Xiaflex posiada rejestrację w FDA.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w

danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. Odnalezione publikacje dotyczyły szerszej populacji, tj. pacjentów z chorobą Peyroniego niezależnie od przebytego leczenia.

Mając powyższe na uwadze w celach poglądowych do analizy włączono 4 przeglądy systematyczne obejmujące szerszą populację niż wnioskowana porównujące:

- kolagenazę clostridium histolyticum (CCH) vs placebo (PLC) - El-Sakka 2021, Hayat 2022, Zhang 2022
- terapię skojarzoną (CCH + terapia trakcyjna) vs monoterapię (CCH)] - Pyrgidis 2021

Skuteczność kliniczna

CCH vs PLC (El-Sakka 2021, Hayat 2022, Zhang 2022)

Odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii dla punktu końcowego:

- zmiana skrzywienia prącia
 - El-Sakka 2021 [-17° (34%) vs -9° (18.2%), <0,0001];
 - Hayat 2022 [-16,3° vs -5,4° , p<0,001];
 - Zhang 2022 [35% (95%CI: 0,33; 0,38)];
- zmiana w zakresie funkcji erekcyjnej w skali IIEF (ang. international index of erectile function) - Hayat 2022 [poprawa zgodnie z uzyskaną punktacją o 1,0, p<0,05, dowody niskiej jakości]
- zmiana długość prącia - Hayat 2022 [poprawa o 0,4 cm.]
- zmiana w zakresie objawów w skali Peyronie's disease symptom bother score (jedna z podskal oceniana w ramach kwestionariusza Peyronie's disease questionnaire (PDQ). Peyronie's disease symptom bother score składa się z 6 pytań obejmujących ocenę obciążenia chorobą z perspektywy pacjenta. Wyższy wynik oznacza większe obciążenie chorobą (źródło: kwestionariusz PDQ, Coyne 2015)) - Zhang 2022 [poprawa o 41% (95%CI: 0,37; 0,45)].

W przeglądach El-Sakka 2021, Hayat 2022 i Zhang 2022 autorzy wskazują, że istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań w celu potwierdzenia wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa CCH.

CCH + terapia trakcyjna vs CCH (Pyrgidis 2021)

Wyniki wskazują, że zastosowanie terapii skojarzonej może skutkować dodatkowym zmniejszeniem skrzywienia prącia w porównaniu z monoterapią o 0,26° (95%CI: -3.97, 4.49) i wydłużeniem prącia o 0,5 cm (95%CI: -0.32; 1.4), jednak wynik ten nie uzyskał istotności statystycznej. Autorzy podkreślają, że wyniki obarczone są niepewnością z uwagi na niską jakość badań. W ich ocenie leczenie skojarzone wydaje się być obiecującą opcją leczenia u pacjentów, u których nie uzyskano satysfakcjonujących rezultatów po zastosowaniu monoterapii.

Bezpieczeństwo

CCH vs PLC (El-Sakka 2021, Zhang 2022)

- El-Sakka 2021 - zdarzenia niepożądane obejmowały ból w miejscu podania, wybroczyny i pęknięcia ciał jamistych. Zgłaszano je u niewielkiego odsetka pacjentów, choć wyniki te mogą być niedoszacowane (autorzy badania zaznaczają, że wyniki ankiety przeprowadzonej wśród personelu medycznego wskazują, że odsetek występowania zdarzeń niepożądanych jest niedoszacowany).
- Zhang 2022 – wyniki wykazały, że zastosowanie CCH związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 93% (95%CI: 0,88; 0,97, $I^2 = 92,3\%$).

Podsumowanie wyników dowodów naukowych ujętych w rekomendacji 85/2020

Russo 2019 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową.

CCH wykazała istotnie statystycznie mniejszy wpływ ocenie poprawy funkcji erekcyjnej w porównaniu z PLC (MD=-0,61 (95%CI: -1,01; - 0,20)) oraz INF α -2b (MD=0,65, (95%CI: 0,06; 1,25)). W rankingu SUCRA, najwyższe wyniki raportowano w przypadku CCH oraz INF α -2b, odpowiednio: 56,3% oraz 56,9%.

Wyniki wskazują brak różnic istotnych statystycznie w zakresie poprawy skrzywienia prącia zarówno CCH oraz INF α -2b vs PLC, jak i CCH vs INF α -2b.

Goldstein 2020 (prospektywne badanie obserwacyjne, follow-up – 5 lat)

Raportowano poprawę na korzyść CCH vs PLC w zakresie skrzywienia prącia zarówno w porównaniu do wyników badania pierwotnego, jak i po 5 latach. Odnośnie bezpieczeństwa co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ogółem zaraportowano u 17% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły wyłącznie w grupie pacjentów bez zwapnienia płytki jednak zgodnie z informacją zawartą w badaniu nie zostały uznane za związane z leczeniem.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie - na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktów 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).

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xiaflex na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Food and Drug Administration (FDA).

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących Xiaflex nie zawartych w ChPL.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 zł (3 x 58 642 zł)

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w rozpatrywanym zleceniu MZ cena leczniczego Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, wynosi \$ 6 191,08 za opakowanie (26 745,46 PLN). W zleceniu MZ z 2020 r. podano informację, iż cena za opakowanie leku Xiaflex wynosi 23 723,40 PLN.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555)

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

W zleceniu MZ wskazano, że dotyczy ono jednego pacjenta który jest leczony z powodu choroby Peyroniego od 2016 r. Dotychczasowe leczenie zachowawcze nie przyniosło poprawy skrzywienia prącia, które w znacznym stopniu utrudnia mikcję oraz stosunki płciowe. Ponadto w zleceniu wskazano, że do momentu jego przekazania nie sprowadzono żadnego produktu leczniczego lub środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniu choroba Peyroniego w ramach importu docelowego.

Zgodnie z treścią ChPL lek Xiaflex stosuje się przez maksymalnie 4 cykle, a każdy cykl składa się z dwóch wstrzyknięć leku (założono, że na jedno podanie przypada jedna fiolka leku). Po uwzględnieniu ww. założeń oraz ceny wskazanej w zleceniu MZ średni koszt leczenia jednego pacjenta lekiem Xiaflex to 213 963,68 PLN.

W poprzednim opracowaniu oszacowano, że średni koszt leczenia (4 cykli) jednego pacjenta produktem Xiaflex wyniesie 159 753,52 PLN netto (180 521,48 PLN brutto), natomiast niezarejestrowaną technologią alternatywną (INFα-2b) – 99 578,12 PLN.

Ograniczeniem analizy wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki płatnika publicznego jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej i rzeczywistej ceny leku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych i rekomendacji towarzystw naukowych względem rekomendacji nr 85/2020 odnaleziono 1 nowy dokument Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (European Association of Urology; EAU 2022). W dokumencie tym wskazano, że podawanie dopłytkowe kolagenazy clostridium histolyticum jest związane z istotnym zmniejszeniem skrzywienia prącia, średnicy i długości płytki włóknistej u pacjentów ze stabilną chorobą Peyroniego. W wytycznych zaznaczono,

że podanie interferonu alfa-2b do płytki Peyroniego może być zaproponowane pacjentom z ustabilizowaną krzywizną (>30°), u których zabieg ten będzie minimalnie inwazyjny. Należy jednak zaznaczyć, że zalecenia te oparte są na dowodach niższej (niż w przypadku CCH) jakości, a także iż terapia interferonem alfa-2b jest leczeniem off-label. Ponadto interferon alfa-2b obecnie nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. Należy zwrócić uwagę, że wg wytycznych EAU 2022 nie należy proponować leczenia falą uderzeniową (ESWT) w celu poprawy krzywizny prącia i redukcji wielkości płytki włóknistej.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2020 r. 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 panelu 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. W wytycznych wskazano, że grupa pacjentów, która może najbardziej skorzystać z w/w terapii, stanowią pacjenci ze stabilną chorobą i krzywizną prącia wynoszącą od >30° do <90°. Mając powyższe na uwadze dokumenty te są spójne z EAU 2022.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2348.2020.11.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi, 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 2022 r., poz. 463), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 16/2023 z dnia 6 lutego 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2023 z dnia 6 lutego 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi;
2. Raport nr: OT.4211.21.2022 „Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi”; data ukończenia 01.02.2023 r.