



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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.

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.21.2022

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.17.2020)

Data ukończenia: 01.02.2023 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 (nie dotyczy) zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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 2022 r. poz. 902) 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).

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

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 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Spis treści

1	Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	5
1.2	Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	6
2	Rekomendacje kliniczne	7
3	Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
3.2	Opis badań włączonych do analizy	10
3.3	Wyniki	11
3.4	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	17
4	Opinie ekspertów klinicznych	18
5	Podsumowanie	19
6	Źródła.....	22
7	Załączniki.....	23
7.1	Strategia wyszukiwania publikacji	23

1 Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 8.11.2022 r., znak: PLD.45340.2348.2020.11.KB (data wpływu do AOTMiT: 8.11.2022 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 2022 r. poz. 2555 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Xiaflex/Xiapex, kolagenaza *clostridium histolyticum*, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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 (kontynuacja leczenia dla indywidualnego pacjenta).

W ramach korespondencji z MZ przekazano historię choroby pacjenta:

„ (...) pacjent jest leczony z powodu choroby Peyroniego od 2016 r. Dotychczasowe leczenie zachowawcze nie przyniosło poprawy skrzywienia prącia, które w znacznym stopniu utrudnia mikcje oraz stosunki płciowe. Pacjent wymaga zastosowania iniekcji do płytki Peyroniego z kolagenazy *Clostridium histolyticum*.

Zgodnie z zaświadczeniem lekarskim z dnia 12 października 2022 r., pacjent jest leczony od lipca 2019 r. z powodu choroby Peyroniego w fazie stabilnej. Kilka lat wcześniej otrzymał sześć zabiegów ESWT płytki Peyronie, nie uzyskując poprawy klinicznej. Jesienią 2019 r. pacjent ponownie otrzymał terapię ESWT¹ (10 zabiegów) płytki Peyronie. Wobec braku poprawy skrzywienia prącia pacjent miał 10 iniekcji Verapamilu i Fortecortinu do płytki Peyronie – brak efektu terapeutycznego. Jediną skuteczną metodą leczenia chorego będzie leczenie Xiapexem/Xiaflexem, poprzez podanie pacjentowi czterech dawek tego leku. Niestety, z uwagi na sprzedaż przez szwedzką firmę licencji tego leku do USA, nie jest on już dostępny w Unii Europejskiej. Pacjent przyjmuje stale duże dawki witaminy E, pentoxyfilinę, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, kąpiele borowinowe, nie uzyskując żadnej poprawy.”

W dniu 5.12.2019 r. Komisja Europejska wycofała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) na terenie UE (EMA Public Statement 2020). Tym samym produkt Xiapex aktualnie nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE). Wycofanie produktu nastąpiło na wniosek podmiotu odpowiedzialnego (Swedish Orphan Biovitrum AB), który podjął decyzję o trwałym zaprzestaniu wprowadzania produktu Xiapex do obrotu z powodów handlowych. Decyzja obowiązuje od 01.03.2020 r. Warto w tym miejscu podkreślić, że lek Xiaflex jest jedyną nieoperacyjną opcją leczenia zarejestrowaną przez FDA w leczeniu choroby Peyroniego².

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.17.2020 (nr zlecenia w BIP 231/2020³).

Na podstawie ww. opracowania Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko nr 88/2020 z dnia 23 listopada 2020 r.⁴, natomiast Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację nr 85/2020 z dnia 30 grudnia 2020 r.⁵ dla produktu Xiaflex/Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) we wskazaniu: choroba Peyroniego. Jako uzasadnienie dla negatywnej rekomendacji wskazano, że w zleceniu zabrakło odniesienia do faktu, czy we wnioskowanej populacji wykorzystano dostępne finansowane technologie oraz informacji o zaawansowaniu choroby. Dodatkowo podano, że autorzy włączonego do raportu przeglądu wskazali, że wyniki przeprowadzonej NMA sugerują, że największe korzyści ogółem dla pacjentów z chorobą Peyroniego wykazuje kolagenaza *clostridium histolyticum* oraz interferon alfa-2b, przy czym terapia INFα-2b jest ponad 30% tańsza. Mając więc na względzie wysoki koszt jednostkowy oraz brak danych epidemiologicznych, finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest obciążone wysoką niepewnością (szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.1).

¹ pozaustrojowa terapia falą uderzeniową (ang. *extracorporeal shock wave therapy*)

² <https://peyronies-disease.xiaflex.com/patient/about-xiaflex/>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7003-231-2020-zlc>

⁴

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/231/SRP/U_48_406_23112020_s_85_Xiaflex_Xiapex_import_zacz.pdf

⁵

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/231/REK/2020_12_30_BP_rekomendacja_nr_85_2020_Xiaflex.pdf

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

1.1 Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Xiaflex/Xiapex, był przedmiotem oceny Agencji w 2020 r., w ramach importu docelowego. Szczegółowe informacje dotyczące wydanych wówczas stanowiska Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2020 z dnia 23 listopada 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex (collagenase clostridium histolyticum), 0,9 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: choroba Peyroniego.</p> <p>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 doplytkowe kolagenazy clostridium histolyticum jest związane z istotnym zmniejszeniem skrzywienia prącia, średnicy i długości płytki włóknistej u pacjentów. (...) 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.</p> <p>(...) Oszacowano, że średni koszt leczenia (4 cykli) jednego pacjenta produktem Xiaflex wyniesie 159 753,52 PLN netto (180 521,48 PLN brutto) (...). 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.</p> <p>W głównych argumentach decyzji Rada Przejrzystości wskazała, że pozytywna decyzja podyktowana jest istotnym problemem klinicznym i skutecznością działania leku.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 85/2020 z dnia 30 grudnia 2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację leku Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) we wskazaniu: choroba Peyroniego na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357).</p> <p>(...) Pod uwagę wzięto, że do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny badań randomizowanych z metaanalizą sieciową (NMA - ang. network meta-analysis), którego celem było porównanie skuteczności różnych metod terapii (werapamilu, kwasu hialuronowego, kolagenazy clostridium histolyticum, interferonu alfa-2b (INFα-2b) w chorobie Peyroniego (Russo 2019). Przegląd ten charakteryzował się niską jakością w ocenie skali AMSTAR II. Należy podkreślić, że jak zaznaczono w publikacji Russo 2019 pomiędzy badaniami włączonymi do metaanalizy wykazano heterogeniczność, m.in. w okresie obserwacji poszczególnych badań. Ponadto, poza badaniami IMPRESS I/II, liczebność prób w poszczególnych ramionach włączonych do metaanalizy badań była niska (od 19 do 83 pacjentów), natomiast okres obserwacji – stosunkowo krótki (od 6 do 13 tygodni). Dodatkowo w żadnym z badań nie podawano szczegółowych danych dotyczących występowania i oceny nasilenia bólu czy oceny jakości życia pacjentów.</p> <p>W zleceniu nie odniesiono się do faktu czy we wnioskowanej populacji wykorzystano dostępne finansowane technologie oraz w jakim stanie zaawansowania jest choroba. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w leczeniu bólu, który towarzyszy chorobie, zalecane jest pozaustrojowe leczenie falą uderzeniową czy też stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W ramach leczenia niefarmakologicznego wskazano na wykorzystanie urządzeń trakcyjnych oraz leczenie chirurgiczne.</p> <p>Autorzy przeglądu wskazali, że wyniki przeprowadzonej NMA sugerują, że największe korzyści ogółem dla pacjentów z chorobą Peyroniego wykazuje kolagenaza clostridium histolyticum oraz interferon alfa-2b, przy czym terapia INFα-2b jest ponad 30% tańsza. Mając więc na względzie wysoki koszt jednostkowy oraz brak danych epidemiologicznych, finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest obciążone wysoką niepewnością.</p>

Skróty: EAU - European Association of Urology, NMA – metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis)

1.2 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.2348.2020.11.KB dołączono informacje obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację Xiaflex/Xiapex wraz z aktualną ceną leku.

Cena produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, wynosi \$ 6 191,08⁶ za opakowanie (26 745,46 PLN⁷). W zleceniu MZ z 2020 r. podano informację, iż cena za opakowanie leku Xiaflex wynosi 23 723,40 PLN.

Według informacji dołączonych do zlecenia do momentu jego przekazania nie sprowadzono żadnego produktu leczniczego lub środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) we wskazaniu choroba Peyroniego w ramach importu docelowego. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 2. Szczegółowe informacje dotyczące zlecenia (źródło: zlecenie MZ)

Produkt leczniczy	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach (w tym liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków)	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota na jaką wydano zgody na refundację	Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzone w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Xiaflex, kolagenza <i>clostridium histolyticum</i> , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	0 (0)	0	0	-

Zgodnie z treścią ChPL lek Xiaflex stosuje się przez maksymalnie 4 cykle, a każdy cykl składa się z dwóch wstrzyknięć leku. Na jedno wstrzyknięcie w płytkę Peyroniego przypada 0,58 mg leku, podczas gdy jedna fiołka leku zawiera 0,9 mg substancji. Z tego względu w oszacowaniach założono, że na jedno podanie przypada jedna fiołka leku. Po uwzględnieniu ww. założeń oraz ceny wskazanej w zleceniu MZ średni koszt leczenia jednego pacjenta lekiem Xiaflex to 213 963,68 PLN. Przeprowadzone oszacowania mają charakter poglądowy.

⁶ <https://www.drugs.com/price-guide/xiaflex> (data dostępu 16.01.2023 r.)

⁷ 1 \$ = 4,32 PLN – zgodnie ze średnim kursem dolara na dzień 13.01.2023 r. na podstawie <https://www.nbp.pl/>

2 Rekomendacje kliniczne

W dniu 13.01.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2020 roku z dodatkowym uwzględnieniem charakterystyki pacjenta, którego dotyczy aktualne zlecenie MZ. Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4311.17.2020.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>)
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search)
- Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>)
- 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 Zealand (<https://www.usanz.org.au/>)
 - Société Internationale d'Urologie (<https://www.siu-urology.org/>)
 - European Society for Sexual Medicine (<https://www.essm.org/>).

Do wyszukiwania wykorzystano również wyszukiwarkę google.com.

W ramach wyszukiwania użyto słów kluczowych: *Peyronie's disease, penile curvature*.

W wyniku obecnego wyszukiwania odnaleziono 1 wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (European Association of Urology) z 2022 r. We włączonej publikacji nie odnaleziono zaleceń odnoszących się do pacjentów zgodnych z charakterystyką populacji obejmującej niniejsze zlecenie tj. pacjenci bez poprawy po zastosowaniu terapii takich jak ESWT, werapamil, deksametazon, duże dawki witaminy E, pentoxyfilinę, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, kąpiele borowinowe. W odnalezionych wytycznych (EAU 2022) 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 wskazano, 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. Szczegółowe informacje dotyczące zaleceń opisanych w EAU 2022 zawarto w tabeli poniżej.

Odnalezione wytyczne są spójne z wytycznymi przedstawionymi w raporcie z 2020 r. W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2020 r. autorzy raportu uwzględnili 5 dokumentów wytycznych (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 International Consultation on Sexual Medicine, z 2016 r.). Niemniej wśród odnalezionych w 2020 r. wytycznych nie przedstawiono informacji odnoszących się do populacji pacjentów, u których zastosowano wcześniejsze leczenie.

W ramach opisu wytycznych z 2020 r. podano, że kolagenaza *clostridium histolyticum* została wymieniona we wszystkich odnalezionych wytycznych jako terapia wykazująca korzyści w postępowaniu z chorobą Peyroniego. Między innymi europejskie wytyczne z 2020 r. wskazały, że podawanie dopłytkowe kolagenazy *clostridium histolyticum* jest związane z istotnym zmniejszeniem skrzywienia prącia, średnicy i długości płytki włóknistej u pacjentów. Według wytycznych CUA 2018 grupę pacjentów, która może najbardziej skorzystać z w/w terapii, stanowią chorzy ze stabilną chorobą i krzywizną prącia wynoszącą od >30°. Ponadto, większość odnalezionych wówczas wytycznych zgodnie wskazuje dwie inne terapie, jakie można stosować w leczeniu choroby Peyroniego: podanie dopłytkowe interferonu alfa-2b oraz werapamil. Należy zwrócić również uwagę, że w wytycznych europejskich (EAU 2020, European Association of Urology) zaznaczano, iż leczenie antagonistami kanału wapniowego, m.in. werapamilem nie jest już zalecane ze względu na sprzeczne wyniki.

W odniesieniu do określenia linii leczenia tylko w jednych zaleceniach (CUA 2018, *Canadian Urological Association*) podano, 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. W celu leczenia współistniejących zaburzeń erekcji wytyczne EAU 2020 wskazały na możliwość stosowania inhibitorów PDE5-I (inhibitory fosfodiesterazy typu 5).

W ramach leczenia nefarmakologicznego wskazano na wykorzystanie terapii trakcyjnej oraz leczenie chirurgiczne, przy czym zaznaczano, że jest ono skierowane do pacjentów, u których choroba jest ustabilizowana (EAU 2020, CUA 2018, ICSM 2016, *International Consultation on Sexual Medicine*).

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
EAU 2022 (Europa)	<p>Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego – Zdrowie seksualne i reprodukcyjne</p> <p>Zalecenia dotyczące nieoperacyjnego leczenia choroby Peyroniego (PD)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie zachowawcze proponuje się pacjentom, u których nie ma możliwości przeprowadzenia operacji. [siła rekomendacji: silna] • Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia należy omówić z pacjentem wszystkie dostępne opcje leczenia i oczekiwane rezultaty. [siła rekomendacji: silna] • W celu leczenia choroby Peyroniego nie należy stosować doustnego leczenia takiego jak: witamina E, para-aminobenzoetan potasu (Potaba), tamoksyfen, pentoksyfilina, kolchicyna lub karnityny. [siła rekomendacji: silna] • Niesteroïdowe leki przeciwzapalne mogą być stosowane w leczeniu bólu prącia w ostrej fazie choroby Peyroniego. [siła rekomendacji: silna] • Pozaustrojowe leczenie falą uderzeniową (ESWT) może być stosowane w celu leczenia bólu prącia w ostrej fazie choroby Peyroniego. [siła rekomendacji: słaba] • Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5-I) mogą być stosowane w leczeniu współistniejących zaburzeń erekcji lub w przypadku innych problemów we współżyciu. [siła rekomendacji: słaba] • 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. [siła rekomendacji: silna] • Terapia w postaci podania dopłytkowego kolagenazy <i>clostridium histolyticum</i> może być proponowana pacjentom ze stabilną chorobą Peyroniego oraz ustabilizowaną krzywizną (>30°), którzy wymagają leczenia niechirurgicznego, pomimo wysokiego efektu placebo. [siła rekomendacji: silna] • Nie należy proponować leczenia steroidami (podanie dopłytkowe) w celu zmniejszenia skrzywienia prącia, wielkości płytki włóknistej lub zmniejszenia bólu. [siła rekomendacji: silna] • Nie należy stosować osocza bogatopłytkowego ani kwasu hialuronowego (podanie dopłytkowe) – samodzielnie lub w połączeniu z leczeniem doustnym – w celu zmniejszenia skrzywienia prącia, wielkości płytki włóknistej lub zmniejszenia bólu. [siła rekomendacji: słaba] • Nie należy proponować leczenia falą uderzeniową (ESWT) w celu poprawy krzywizny prącia i redukcji wielkości płytki włóknistej. [siła rekomendacji: silna] • Pacjentom można proponować leczenie przy pomocy urządzeń trakcyjnych w celu redukcji deformacji prącia lub jako część podejścia multimodalnego, jednak dostępne dane są ograniczone. [siła rekomendacji: słaba] <p>Leczenie zachowawcze choroby Peyroniego – podsumowanie dowodów naukowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie zachowawcze PD ma na celu przede wszystkim leczenie pacjentów we wczesnym stadium choroby w celu złagodzenia objawów i zapobiegania progresji. [jakość dowodów: 3c] • Nie ma przekonujących dowodów przemawiających za doustnym leczeniem choroby Peyroniego przy pomocy estrów acetylowych karnityny, witaminy E, para-aminobenzoetanu potasu (potaba) i pentoksyfiliny. [jakość dowodów: 3c] • Ze względu na działania niepożądane nie zaleca się już leczenia doustnym tamoksyfenem. [jakość dowodów: 3c] • Niesteroïdowe leki przeciwzapalne mogą być stosowane w leczeniu bólu w ostrej fazie choroby. [jakość dowodów: 5] • Leczenie antagonistami kanału wapniowego (podanie dopłytkowe): werapamilem i nikardypiną nie jest już zalecane ze względu na sprzeczne wyniki [jakość dowodów: 1b] • Podanie dopłytkowe kolagenazy <i>clostridium histolyticum</i> wykazało istotne zmniejszenie skrzywienia prącia, średnicy i długości płytki włóknistej u mężczyzn ze stabilną chorobą. [jakość dowodów: 1b] • Leczenie interferonem (podanie dopłytkowe) może być korzystne w zakresie skrzywienia prącia, rozmiaru i gęstości blaszki oraz redukcji bólu [jakość dowodów: 2b] • Leczenie steroidami (podanie dopłytkowe) nie jest już rekomendowane z powodu działań niepożądanych (zanik tkanki, ścieńczenie skóry i immunosupresja). [jakość dowodów: 3c] • Nie ma silnych dowodów popierających leczenie kwasem hialuronowym lub toksyną botulinową (podanie dopłytkowe). [jakość dowodów: 3c]

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Kwas hialuronowy (podanie dopłytkowe) może być stosowany w celu poprawy poziomu bólu, poprawy skrzywienia prącia i poprawy wyników IIEF (ang. <i>The International Index of Erectile Function</i>). [jakość dowodów: 2b] • Skojarzone leczenie kwasem hialuronowym o podaniu doustnym i dopłytkowym poprawia skrzywienie prącia i wielkość płytki. [jakość dowodów: 1b] • Nie ma dowodów na to, że leczenie miejscowe stosowane na trzon prącia prowadzi do osiągnięcia odpowiedniego poziomu podanej substancji czynnej w osłonce białawej. [jakość dowodów: 3c] • Stosowanie jonoforezy nie jest rekomendowane w związku z brakiem danych dotyczących skuteczności tej terapii. [jakość dowodów: 3c] • Pozaustrojowe leczenie falą uderzeniową może być zaproponowane w celu leczenia bólu, ale nie poprawia ono krzywizny prącia oraz wielkości płytki włóknistej [jakość dowodów: 2b] • Leczenie przy pomocy terapii trakcyjnej lub w połączeniu z terapią wstrzyknięciami może poprawiać kształt prącia, w tym redukować krzywiznę, jednak dostępne badania charakteryzują się ograniczeniami [jakość dowodów: 3c] <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> 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</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i> 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</p> <p><i>W publikacji wytycznych nie wyjaśniono poziomu dowodów 3c i 5</i></p> <p><i>Źródło finansowania:</i> European Association of Urology. Brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>

Skróty: EAU – *European Association of Urology*, ESWT – pozaustrojowa terapia falą uderzeniową, IIEF – międzynarodowa skala do oceny funkcji seksualnych u mężczyzn (ang. *The International Index of Erectile Function*), PD – choroba Peyroniego (ang. *Peyronie's Disease*), PDE5-I – Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

3 Wskazanie dowodów naukowych

3.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w listopadzie 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kolagenazę *clostridium histolyticum* w leczeniu choroby Peyroniego zgodnie z charakterystyką pacjenta załączoną do zlecenia (rozdz. 1). Wyszukiwanie przeprowadzono 30 grudnia 2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 06.11.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.17.2020.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z chorobą Peyroniego po leczeniu pozaustrojową falą uderzeniową, iniekcjami z werapamilu, deksametazonu, dużymi dawkami witaminy E, pentoksyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5, kąpielami borowinowymi.

Interwencja: Xiaflex / Xiapex / kolagenaza *clostridium histolyticum*.

Komparator: dowolny.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Typ badań: opracowania wtórne, 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.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

3.2 Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy zgodnie z załączoną charakterystyką pacjenta. Odnaleziono natomiast publikacje dotyczące populacji szerszej, tj. obejmującej pacjentów z chorobą Peyroniego niezależnie od przebytego leczenia – tożsamej z raportem z 2020 r.

Z uwagi na powyższe, zdecydowano o poglądowym przedstawieniu wyników 4 przeglądów systematycznych odnoszących się do zastosowania leku Xiaflex w populacji pacjentów z chorobą Peyroniego: El-Sakka 2021, Pyrgidis 2021, Hayat 2022 oraz Zhang 2022. Szczegóły zaprezentowano w rozdziale 3.3.

3.3 Wyniki

W poniższej tabeli zaprezentowano skrótowo charakterystykę oraz wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przeglądów systematycznych z metaanalizą odnoszących się do leku Xiaflex.

Tabela 4. Skrótowa charakterystyka i wyniki przeglądów systematycznych

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Wyniki																																																												
<p>Pyrgidis 2021</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego z metaanalizą było zbadanie skuteczności dostępnych terapii zachowawczych stosowanych w leczeniu przewlekłej i ostrej fazy choroby Peyroniego.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase, the Cochrane Library, Socpus. Wyszukiwanie obejmowało okres do czerwca 2021 r. Przeanalizowano również literaturę szarą tj. rejestry badań klinicznych, opublikowane abstrakty konferencyjne z najważniejszych czasopism o medycynie seksualnej i urologicznej.</p> <p>Do przeglądu włączano RCT, badania prospektywne/ retrospektywne badania interwencyjne oceniające skuteczność skojarzonych terapii zachowawczych. Do przeglądu włączono badanie oceniające skuteczność CCH (kolagenaza <i>clostridium histolyticum</i>) w porównaniu z terapią skojarzoną CCH + terapia trakcyjna. Ostatecznie włączono 23 badania RCT, z czego 3 (Alom 2019, Ralph 2017 oraz Ziegelmann 2017) dotyczyły skuteczności i bezpieczeństwa CCH.</p> <p>Do przeglądu włączono badania obejmujące łącznie 1962 pacjentów, z czego 109 w ramieniu CCH+ terapia trakcyjna oraz 80 w ramieniu CCH.</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Wyniki badań wskazują, że leczenie CCH (kolagenaza <i>clostridium histolyticum</i>) wspomagane terapią trakcyjną skutkuje dodatkowym zmniejszeniem skrzywienia prącia o 0,26° (95%CI: -3.97; 4.49, I² = 0%) w porównaniu z CCH w monoterapii. Co więcej terapia skojarzona skutkowała również wydłużeniem prącia o 0,5 cm (95%CI: -0.32; 1.4, I² = 70%) w porównaniu z CCH w monoterapii. Autorzy badania wskazują, iż pomimo wyników wskazujących na korzyść z zastosowania terapii skojarzonej należy wziąć pod uwagę niepewność związaną z niską jakością włączonych badań.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th colspan="3">CCH + adjunctive mechanical therapy</th> <th colspan="2">CCH</th> <th>WMD (IV, REM)</th> <th>WMD</th> <th>95% CI</th> <th>Weight</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Patients</th> <th>MD</th> <th>SD</th> <th>Patients</th> <th>MD</th> <th>SD</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alom (2019)</td> <td>61</td> <td>23.0</td> <td>20.0</td> <td>52</td> <td>20.3</td> <td>14.8</td> <td></td> <td>2.70 (-3.73; 9.13)</td> <td>43.2%</td> </tr> <tr> <td>Ralph (2017)</td> <td>13</td> <td>23.7</td> <td>10.9</td> <td>12</td> <td>23.3</td> <td>7.2</td> <td></td> <td>0.40 (-6.79; 7.59)</td> <td>34.6%</td> </tr> <tr> <td>Ziegelmann (2017)</td> <td>35</td> <td>16.1</td> <td>14.9</td> <td>16</td> <td>20.8</td> <td>15.3</td> <td></td> <td>-4.70 (-13.68; 4.28)</td> <td>22.2%</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: I² = 0%, p = 0.42</td> <td>109</td> <td>80</td> <td>0.26 (-3.97; 4.49)</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Mean difference in penile curvature after CCH + adjunctive mechanical therapy versus CCH alone</p> <p>Rysunek 1. Średnia ważona różnica zmian w zakresie skrzywienia prącia dla porównania CCH + terapia trakcyjna vs CCH</p> <p>Wnioski</p> <p>Autorzy badania wskazują, że terapia skojarzona wydaje się być obiecującą opcją leczenia w przypadku pacjentów, u których nie uzyskano pożądanego wyniku przy zastosowaniu monoterapii. Ponadto podkreślono, że wśród dostępnych opcji leczenia tylko CCH o podaniu doogniskowym jest zarejestrowany w leczeniu choroby Peyroniego. Wskazano również, że wycofanie CCH z wielu krajów jeszcze bardziej ograniczyło opcje niechirurgicznego leczenia i spowodowało większe zainteresowanie terapiami skojarzonymi. Wskazano również, że w wytycznych klinicznych tylko doogniskowy CCH, interferon i terapia trakcyjna są zalecane w celu polepszenia krzywizny prącia z niskim poziomem dowodów. Należy zaznaczyć, że autorzy przeglądu wskazują, iż prezentowane wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością z uwagi na ograniczenia między innymi niezaslepienie charakteru badania, badanie bez grupy kontrolnej w postaci placebo, relatywnie mała liczba pacjentów w badaniu czy też krótki okres obserwacji.</p>	Study	CCH + adjunctive mechanical therapy			CCH		WMD (IV, REM)	WMD	95% CI	Weight		Patients	MD	SD	Patients	MD	SD				Alom (2019)	61	23.0	20.0	52	20.3	14.8		2.70 (-3.73; 9.13)	43.2%	Ralph (2017)	13	23.7	10.9	12	23.3	7.2		0.40 (-6.79; 7.59)	34.6%	Ziegelmann (2017)	35	16.1	14.9	16	20.8	15.3		-4.70 (-13.68; 4.28)	22.2%	Heterogeneity: I ² = 0%, p = 0.42						109	80	0.26 (-3.97; 4.49)	100.0%
Study	CCH + adjunctive mechanical therapy			CCH		WMD (IV, REM)	WMD	95% CI	Weight																																																					
	Patients	MD	SD	Patients	MD	SD																																																								
Alom (2019)	61	23.0	20.0	52	20.3	14.8		2.70 (-3.73; 9.13)	43.2%																																																					
Ralph (2017)	13	23.7	10.9	12	23.3	7.2		0.40 (-6.79; 7.59)	34.6%																																																					
Ziegelmann (2017)	35	16.1	14.9	16	20.8	15.3		-4.70 (-13.68; 4.28)	22.2%																																																					
Heterogeneity: I ² = 0%, p = 0.42						109	80	0.26 (-3.97; 4.49)	100.0%																																																					
<p>EI-Sakka 2021</p>	<p>Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego z metaanalizą było dostarczenie dostępnych informacji</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Wyniki z dwóch dużych, podwójnie zaslepionych, randomizowanych badań fazy III kontrolowanych placebo wykazały istotną klinicznie i statystycznie skuteczność CCH w leczeniu choroby Peyroniego (IMPRESS I i IMPRESS II). Wyniki badań IMPRESS I</p>																																																												

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki																																																																																																																														
<p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>dotyczących zachowawczego leczenia choroby Peyroniego.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase, the Cochrane Library. Wyszukiwanie obejmowało okres od stycznia 2000 r. do lipca 2019 r. Przeanalizowano również referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Do przeglądu włączano RCT. Ostatecznie włączono 12 badań RCT, z czego 2 (Gelbard 2013 oraz Lipshultz 2015) dotyczyły skuteczności i bezpieczeństwa CCH. Wyniki w.w. publikacji pochodzą z badań IMPRESS I oraz IMPRESS II.</p> <p>W publikacji nie podano informacji o łącznej wielkości populacji pacjentów jaka została objęta badaniem. Ramię CCH łącznie obejmowało 869 pacjentów, a ramię placebo 455 pacjentów.</p>	<p>i IMPRESS II wykazały średnio 34% zmniejszenie skrzywienia prącia po zastosowaniu CCH w porównaniu z 18,2% zmniejszeniem skrzywienia prącia w ramieniu placebo (roztwór sacharozy). Wykazano podobną skuteczność dla dawkowania składającego się z 3 wstrzyknięć zamiast 8. Koszt terapii CCH jest dużo wyższy od innych terapii stosowanych w leczeniu choroby Peyroniego. Dodatkowo wskazano, że dane o skuteczności po dopuszczeniu CCH do obrotu przez FDA wykazały nieco lepszą skuteczność niż w badaniach IMPRESS.</p> <p>Wyniki badania Gelbard 2013¹²</p> <table border="1" data-bbox="824 395 2033 579"> <thead> <tr> <th rowspan="2">n Xiaflex / n placebo</th> <th colspan="3">Zmiana skrzywienia prącia [°]/ (%)</th> <th colspan="3">Wyniki w skali <i>Peyronie's disease symptom bother score</i>[^]</th> </tr> <tr> <th>Xiaflex</th> <th>placebo</th> <th>p</th> <th>Xiaflex</th> <th>placebo</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>551/281</td> <td>-17° / (34%)</td> <td>-9° / (18.2%)</td> <td><0,0001</td> <td>-2,8</td> <td>-1,8</td> <td>0,0037</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki badania Lipshultz 2015¹³</p> <table border="1" data-bbox="824 619 2033 1321"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Podgrupa</th> <th rowspan="2">n Xiaflex / n placebo</th> <th colspan="3">Zmiana w stopniu skrzywienia prącia [°]/ (%)</th> <th colspan="3">Wyniki w skali <i>Peyronie's disease symptom bother score</i></th> </tr> <tr> <th>Xiaflex</th> <th>placebo</th> <th>p</th> <th>Xiaflex</th> <th>placebo</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Krzywizna prącia na początku badania</td> <td>30°-60°</td> <td>318/174</td> <td>-14,8 (33,8%)</td> <td>-7,6 (17,1%)</td> <td><0,001</td> <td>-2,9</td> <td>-1,9</td> <td>0,004</td> </tr> <tr> <td>61°-90°</td> <td>83/37</td> <td>-25,3° (35%)</td> <td>-17,0° (23,3%)</td> <td>0,008</td> <td>-2,5</td> <td>-1,2</td> <td>0,071</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Długość trwania choroby</td> <td>1-2 lata</td> <td>134/67</td> <td>14,3 (28,9%)</td> <td>-12,6 (23,8%)</td> <td>0,28</td> <td>-2,9</td> <td>-2</td> <td>0,14</td> </tr> <tr> <td>>2 do ≤4 lat</td> <td>136/76</td> <td>-17,3 (33,8%)</td> <td>-8,5 (17,1%)</td> <td><0,001</td> <td>-2,6</td> <td>-1,8</td> <td>0,07</td> </tr> <tr> <td>>4 lat</td> <td>131/68</td> <td>-19,5 (39,6%)</td> <td>-7,0 (14%)</td> <td><0,001</td> <td>-3</td> <td>-1,6</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Stopień zwłóknienia płytki</td> <td>Brak</td> <td>287/160</td> <td>-17,2 (34,3%)</td> <td>-8,9 (16,8%)</td> <td><0,001</td> <td>-2,9</td> <td>-1,7</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Częściowe</td> <td>76/27</td> <td>-17,7 (35,9%)</td> <td>-11,6 (25,5%)</td> <td>0,110</td> <td>-2,6</td> <td>-1,8</td> <td>0,342</td> </tr> <tr> <td>Całkowite</td> <td>38/24</td> <td>-13,6 (28,0%)</td> <td>-9,2 (19,5%)</td> <td>0,231</td> <td>-2,7</td> <td>-2,7</td> <td>0,985</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Stopień nasilenia zaburzeń erekcji (wg skali IIEF³)</td> <td>1-5</td> <td>16/6</td> <td>-15,9 (28,0%)</td> <td>-9,3 (13,4%)</td> <td>0,234</td> <td>-2,9</td> <td>-0,2</td> <td>0,026</td> </tr> <tr> <td>6-16</td> <td>67/39</td> <td>-15,9 (27,6%)</td> <td>-10,2 (20,4%)</td> <td>0,227</td> <td>-3,5</td> <td>-2,9</td> <td>0,408</td> </tr> <tr> <td>≥17</td> <td>314/166</td> <td>-17,2 (35,6%)</td> <td>-9,1 (17,9%)</td> <td><0,001</td> <td>-2,7</td> <td>-1,6</td> <td>0,002</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ pacjenci dostawali dawkę 0,58 mg, przyjmowali od 2 do 4 cykli w czasie okresu obserwacji wynoszącym 1 rok</p> <p>² w badaniu wystąpiło pęknięcie ciała jamistego wymagające interwencji chirurgicznej</p>	n Xiaflex / n placebo	Zmiana skrzywienia prącia [°]/ (%)			Wyniki w skali <i>Peyronie's disease symptom bother score</i> [^]			Xiaflex	placebo	p	Xiaflex	placebo	p	551/281	-17° / (34%)	-9° / (18.2%)	<0,0001	-2,8	-1,8	0,0037	Podgrupa	n Xiaflex / n placebo	Zmiana w stopniu skrzywienia prącia [°]/ (%)			Wyniki w skali <i>Peyronie's disease symptom bother score</i>			Xiaflex	placebo	p	Xiaflex	placebo	p	Krzywizna prącia na początku badania	30°-60°	318/174	-14,8 (33,8%)	-7,6 (17,1%)	<0,001	-2,9	-1,9	0,004	61°-90°	83/37	-25,3° (35%)	-17,0° (23,3%)	0,008	-2,5	-1,2	0,071	Długość trwania choroby	1-2 lata	134/67	14,3 (28,9%)	-12,6 (23,8%)	0,28	-2,9	-2	0,14	>2 do ≤4 lat	136/76	-17,3 (33,8%)	-8,5 (17,1%)	<0,001	-2,6	-1,8	0,07	>4 lat	131/68	-19,5 (39,6%)	-7,0 (14%)	<0,001	-3	-1,6	0,01	Stopień zwłóknienia płytki	Brak	287/160	-17,2 (34,3%)	-8,9 (16,8%)	<0,001	-2,9	-1,7	<0,001	Częściowe	76/27	-17,7 (35,9%)	-11,6 (25,5%)	0,110	-2,6	-1,8	0,342	Całkowite	38/24	-13,6 (28,0%)	-9,2 (19,5%)	0,231	-2,7	-2,7	0,985	Stopień nasilenia zaburzeń erekcji (wg skali IIEF ³)	1-5	16/6	-15,9 (28,0%)	-9,3 (13,4%)	0,234	-2,9	-0,2	0,026	6-16	67/39	-15,9 (27,6%)	-10,2 (20,4%)	0,227	-3,5	-2,9	0,408	≥17	314/166	-17,2 (35,6%)	-9,1 (17,9%)	<0,001	-2,7	-1,6	0,002
n Xiaflex / n placebo	Zmiana skrzywienia prącia [°]/ (%)			Wyniki w skali <i>Peyronie's disease symptom bother score</i> [^]																																																																																																																												
	Xiaflex	placebo	p	Xiaflex	placebo	p																																																																																																																										
551/281	-17° / (34%)	-9° / (18.2%)	<0,0001	-2,8	-1,8	0,0037																																																																																																																										
Podgrupa	n Xiaflex / n placebo	Zmiana w stopniu skrzywienia prącia [°]/ (%)			Wyniki w skali <i>Peyronie's disease symptom bother score</i>																																																																																																																											
		Xiaflex	placebo	p	Xiaflex	placebo	p																																																																																																																									
Krzywizna prącia na początku badania	30°-60°	318/174	-14,8 (33,8%)	-7,6 (17,1%)	<0,001	-2,9	-1,9	0,004																																																																																																																								
	61°-90°	83/37	-25,3° (35%)	-17,0° (23,3%)	0,008	-2,5	-1,2	0,071																																																																																																																								
Długość trwania choroby	1-2 lata	134/67	14,3 (28,9%)	-12,6 (23,8%)	0,28	-2,9	-2	0,14																																																																																																																								
	>2 do ≤4 lat	136/76	-17,3 (33,8%)	-8,5 (17,1%)	<0,001	-2,6	-1,8	0,07																																																																																																																								
	>4 lat	131/68	-19,5 (39,6%)	-7,0 (14%)	<0,001	-3	-1,6	0,01																																																																																																																								
Stopień zwłóknienia płytki	Brak	287/160	-17,2 (34,3%)	-8,9 (16,8%)	<0,001	-2,9	-1,7	<0,001																																																																																																																								
	Częściowe	76/27	-17,7 (35,9%)	-11,6 (25,5%)	0,110	-2,6	-1,8	0,342																																																																																																																								
	Całkowite	38/24	-13,6 (28,0%)	-9,2 (19,5%)	0,231	-2,7	-2,7	0,985																																																																																																																								
Stopień nasilenia zaburzeń erekcji (wg skali IIEF ³)	1-5	16/6	-15,9 (28,0%)	-9,3 (13,4%)	0,234	-2,9	-0,2	0,026																																																																																																																								
	6-16	67/39	-15,9 (27,6%)	-10,2 (20,4%)	0,227	-3,5	-2,9	0,408																																																																																																																								
	≥17	314/166	-17,2 (35,6%)	-9,1 (17,9%)	<0,001	-2,7	-1,6	0,002																																																																																																																								

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki
		<p>³ w badaniu wystąpiło pęknięcie ciała jamistego i krwiak przęcia</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane obejmowały ból w miejscu podania, wybroczyny i pęknięcia ciał jamistych, niemniej zgłaszano je u niewielkiego odsetka pacjentów. Jednakże wyniki ankiety wykazały, że odsetek występowania zdarzeń niepożądanych może być niedoszacowany. Spośród pracowników medycznych 34% z nich widziało co najmniej jednego pacjenta z pęknięciem ciała jamistego po leczeniu CCH.</p> <p><u>Wnioski</u></p> <p>Chociaż CCH został dopuszczony do obrotu jako skuteczna terapia w leczeniu choroby Peyroniego, to zdaniem autorów przeglądu konieczne jest przeprowadzenie wielośrodkowego, długoterminowego kontrolowanego badania o niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego w szczególności u pacjentów z poważnymi skrzywieniami, wyczuwalnymi guzkami, bolesnościami w płytce i deformacjami o kształcie klepsydry.</p>
<p>Hayat 2022</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego było zidentyfikowanie obecnie stosowanych, niechirurgicznych opcji leczenia choroby Peyroniego, ocena dowodów w zakresie ich skuteczności, dostarczenie zaleceń terapeutycznych opartych na krytycznej analizie aktualnych dowodów naukowych.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase, the Cochrane Library, global health. Wyszukiwanie obejmowało okres do 26 maja 2021 r. Przeanalizowano również literaturę szarą oraz referencje odnalezionych artykułów.</p> <p>Do przeglądu włączano jedynie RCT, z co najmniej 10 pacjentami w ramieniu interwencji. Ostatecznie włączono dwa badania dotyczące skuteczności CCH: Gelbard 2012 oraz Gelbard 2013.</p> <p>z badań IMPRESS I oraz IMPRESS II.</p> <p>W publikacji nie podano informacji o łącznej wielkości populacji pacjentów jaka została objęta badaniem. Ramię CCH obejmowało 759 pacjentów, a ramię placebo 512.</p>	<p><u>Wyniki</u></p> <p>W obu podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach IMPRESS I i IMPRESS II (Gelbard 2012) obejmujących łącznie 612 pacjentów, wykazano, że zastosowanie CCH wiązało się z istotną statystycznie poprawą skrzywienia przęcia o 16,3° w porównaniu z ramieniem placebo 5,4° (p<0,001, dowody umiarkowanej jakości). Analiza w podgrupie pacjentów (w zależności od początkowego skrzywienia przęcia) wykazała, że zmiana skrzywienia przęcia była niezależna od początkowego kąta skrzywienia (wszystkie były powyżej 30°), niemniej odnotowano większą różnicę u osób z czasem trwania choroby powyżej dwóch lat. Spójnie z badaniami IMPRESS I i IMPRESS II poprawę na poziomie 16,3° odnotowano również w badaniu Gelbard 2013. Co więcej w badaniach IMPRESS zidentyfikowano niewielką, ale istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcji erekcyjnej w skali IIEF (poprawa o 1,0, p<0,05, dowody niskiej jakości) na korzyść CCH, a także niewielką ale istotną statystycznie różnicę na korzyść CCH w zakresie długości przęcia (poprawa o 0,4 cm). W żadnym z badań nie wykazano jednak poprawy w zakresie bólu czy zmiany wielkości płytki.</p> <p><u>Wnioski</u></p> <p>Autorzy badań wskazują, że wykazano korzyść z zastosowania CCH w porównaniu z placebo niemniej należy przeprowadzić więcej badań w celu potwierdzenia skuteczności stosowania CCH.</p>
<p>Zhang 2022</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie otrzymano zewnętrzno finansowania</p>	<p>Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania CCH w leczeniu choroby Peyroniego, głównie na podstawie badań</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <p>Wyniki metaanalizy pierwszorzędowych punktów końcowych tj. poprawy skrzywienia przęcia oraz poprawy objawów w skali <i>Peyronie's disease bother score</i> wykazały istotną statystycznie przewagę na korzyść CCH w porównaniu z placebo o odpowiednio 35% (95%CI: 0,33; 0,38, I² =0,00%) oraz 41% (95%CI: 0,37; 0,45, I² =43,4%). Analiza w podgrupie pacjentów stosujących CCH zgodnie z protokołem badania IMPRESS wykazała istotną statystycznie przewagę na korzyść CCH w porównaniu z placebo w zakresie poprawy w skali PD <i>bother score</i> 42% (95%CI: 0,37; 0,47, I² =47%), a także w podgrupie pacjentów stosujących CCH</p>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki
<p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów.</p>	<p>przeprowadzonych po zarejestrowaniu CCH przez FDA.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase, the Cochrane Library, od 2010 r. do 2021 r. Przeanalizowano również literaturę szarą oraz referencje odnalezionych artykułów.</p> <p>Do przeglądu włączano jedynie badania prospektywne. Ostatecznie włączono 11 badań z łączną liczbą 1480 pacjentów. W publikacji nie podano liczby pacjentów w poszczególnych ramionach badania.</p>	<p>zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem (zmniejszonym dawkowaniem): 35% (95%CI: 0,29; 0,42, I² =0.00%). Autorzy badania wskazują, że pomimo istotnej heterogeniczności terapia CCH może być użyteczna w zakresie poprawy objawów psychologicznych, jak i objawów bólowych prącia.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>W celu zbadania bezpieczeństwa stosowania CCH, przeprowadzono metaanalizę wyników 9 badań z zastosowaniem modelu efektów zmiennych. Wykazano, że zastosowanie CCH związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) 93% (95%CI: 0,88; 0,97, I² =92,3%).</p> <p><u>Wnioski</u></p> <p>Doogniskowe podanie CCH może znacząco poprawić skrzywienie i deformację prącia u pacjentów z chorobą Peyroniego. Ponadto CCH korzystnie wpływa na wyniki w skali PD <i>bother score</i>. Zdaniem autorów zmodyfikowane protokoły podania CCH mogą zachować tę samą skuteczność. Co więcej pomimo dużej częstości występowania łagodnych TRAEs oraz rzadkie występowanie poważnych TRAEs, bezpieczeństwo CCH wydaje się być akceptowalne. Autorzy wskazują, że istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań, w szczególności RCT, w celu potwierdzenia wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa CCH.</p>

Skróty: CCH – kolagenaza *clostridium histolyticum*, FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*), IIEF – The International Index of Erectile Function, RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*), TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)

[^] *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 PDQ⁸, Coyne 2015⁹)

^{^^} IIEF-5 to międzynarodowy kwestionariusz zaburzeń wzwodu. Kwestionariusz składa się z 5 pytań, których odpowiedzi punktowane są od 1-5. Niższy wynik oznacza cięższe zaburzenia erekcji (źródło: kwestionariusz IIEF-5¹⁰)

PDQ – kwestionariusz *Peyronie's Disease Questionnaire* jest kwestionariuszem oceniającym symptomy psychologiczne, fizyczne oraz nasilenie bólu w chorobie Peyroniego. Kwestionariusz składa się z 15 pytań i podzielony jest na 3 podskale: skala oceniająca symptomy psychologiczne i fizyczne, skala oceniająca obciążenie chorobą oraz skala oceniająca nasilenie bólu prącia. Wyższy wynik oznacza większe obciążenie chorobą (źródło: kwestionariusz PDQ, Coyne 2015)

Podsumowanie badań włączonych do niniejszego raportu i ograniczenia

Odnalone przeglądy systematyczne nie odnoszą się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Xiaflex we wnioskowanej populacji tj. u pacjentów 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. Niemniej w celach poglądowych zdecydowano o włączeniu 4 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w populacji szerszej niż wnioskowana.

- skuteczność

Wyniki badań Zhang 2022, Hayat 2022 oraz El-Sakka 2021 obejmujące szerszą populację niż wnioskowana wskazują spójnie, że zastosowanie CCH (kolagenaza *clostridium histolyticum*) 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*.

⁸ <https://arkansasurology.com/wp-content/uploads/2021/06/0521-Peyronies-Disease-Questionnaire-PDQ-Scale.pdf>

⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25664497/>

¹⁰ <https://www.dlanas2.pl/pl/pomoc/jaka-jest-twoja-erekcja/>

Dodatkowo w przeglądzie oceniającym skuteczność terapii skojarzonej (CCH + terapia trakcyjna) vs monoterapii (CCH) wykazano, że zastosowanie terapii skojarzonej może skutkować dodatkowym zmniejszeniem skrzywienia prząca w porównaniu z monoterapią. Autorzy podkreślają, że wyniki te obarczone są niepewnością z uwagi na niską jakość badań, niemniej leczenie skojarzone wydaje się być obiecującą opcją leczenia u pacjentów, u których nie uzyskano satysfakcjonujących rezultatów po zastosowaniu monoterapii (Pyrgidis 2021).

- bezpieczeństwo

Autorzy badania El-Sakka 2021 wskazują, że zdarzenia niepożądane zgłaszano u niewielkiego odsetka pacjentów, choć wyniki te mogą być niedoszacowane. Do najczęściej występujących należały ból w miejscu podania, wybroczyny i pęknięcia ciał jamistych. Ponadto w badaniu Zhang 2022 wykazano, że zastosowanie CCH było związane z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Chociaż CCH został dopuszczony do obrotu jako skuteczna terapia w leczeniu choroby Peyroniego, to zdaniem autorów przeglądu El-Sakka 2021 konieczne jest przeprowadzenie wieloośrodkowego, długoterminowego kontrolowanego badania o niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego w szczególności u pacjentów z poważnymi skrzywieniami, wyczuwalnymi guzkami, bolesnościami w płytce i deformacjami o kształcie klepsydry.

Podsumowanie informacji o skuteczności i bezpieczeństwie na podstawie badań z raportu OT.4311.17.2020

Do analizy z 2020 r. włączono przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (którego celem była ocena skuteczności m.in. kolagenazy *clostridium histolyticum* (CCH) w chorobie Peyroniego (Russo 2019)), 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 do raportu włączono wieloośrodkową analizę retrospektywną oceniającą skuteczność CCH w ostrej fazie choroby Peyroniego (Nguyen 2020). Wśród badań włączonych do raportu z 2020 r. nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących populacji zgodnej z charakterystyką pacjentów z niniejszego zlecenia MZ.

Wyniki skuteczności klinicznej i praktycznej

Wyniki przeglądu systematycznego Russo 2019 wskazują, że zarówno CCH oraz INF α -2b w porównaniu z PLC, jak i CCH vs INF α -2b nie wykazały IS różnic w zakresie poprawy skrzywienia prząca. W ocenie poprawy w zakresie funkcji erekcyjnej CCH wykazała istotnie statystycznie mniejszy wpływ 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%.

W badaniu Goldstein 2020 raportowano poprawę średniej krzywizny prząca zarówno porównując wyniki wyjściowe (*baseline*) w stosunku do wyników badań pierwotnych IMPRESS, jak i w stosunku do wyników po 5 latach obserwacji w każdej z ocenianych grup (bez zwapnienia płytki, z punktowym zwapnieniem oraz z ogólnym zwapnieniem płytki). 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 poprawę po 5 latach obserwacji w stosunku do baseline w ocenie zaniepokojenia związanego z chorobą. 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 CCH, Nguyen 2020 u wszystkich badanych pacjentów zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w zakrzywieniu prząca ze średniej $48,2 \pm 15,9^\circ$ przed rozpoczęciem leczenia do $32,9 \pm 16,2^\circ$ po zakończeniu leczenia ($p < 0,0001$). Średnia zmiana w zakrzywieniu w stosunku do *baseline* wyniosła $14,5^\circ \pm 14^\circ$ (30,1%).

Podsumowanie informacji o bezpieczeństwie na podstawie badań z raportu OT.4311.17.2020

- Goldstein 2020

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ogółem zaraportowano u 17% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły wyłącznie w grupie pacjentów bez zwapnienia płytki. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych należało owrzodzenie stopy cukrzycowej z zapaleniem kości i szpiku (n=1), niedokrwiennie zapalenie jelita grubego (n=1), wstrząs hipowolemiczny i kwasica metaboliczna zakończone zgonem (n=1), zawał mięśnia sercowego (n=1), niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia (n=1). Zgodnie z informacją w badaniu żadne zdarzenie niepożądane nie zostało uznane za związane z leczeniem.

- Nguyen 2020

Podczas leczenia Xiaflexem 10,1% wszystkich pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Nie raportowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów w fazie ostrej choroby a grupą pacjentów w fazie przewlekłej (odpowiednio 11,9% vs 9,8%).

3.4 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Xiapex (data ostatniej aktualizacji: 02.03.2020 r.)

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktów Xiapex należą:

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny w dwóch prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy (832 mężczyzn, 551 pacjentów otrzymywało produkt Xiapex) i w otwartym badaniu III fazy (189 mężczyzn) obejmującym pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali placebo w badaniach kontrolowanych. W obydwóch prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy większość działań niepożądanych występowała miejscowo w obszarze łąki i pachwiny. W większości te działania miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i większość (79%) ustąpiła w ciągu 14 dni od wstrzyknięcia. Profil działań niepożądanych był podobny po każdym wstrzyknięciu, niezależnie od liczby podanych wstrzyknięć. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 25\%$) podczas kontrolowanych badań klinicznych produktu Xiapex były krwiak łąki, obrzęk łąki i ból łąki. Ciężki krwiak łąki, łącznie z ciężkim krwiakiem w miejscu wstrzyknięcia, zgłaszano z częstością występowania bardzo często.

W przeprowadzanych z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej badaniach klinicznych produktu Xiapex dotyczących choroby Peyroniego niezbyt często zgłaszano pęknięcie ciała jamistego i inne ciężkie obrażenia łąki.

Odgłos „trzasku” lub uczucie „trzasku” w łące, czasami opisywane jako „pęknięcie” lub „trzaśnięcie” i czasami występujące z towarzyszącym ustąpieniem wzrodu, krwiakiem i (lub) bólem, zgłaszano u 73/551 (13,2%) pacjentów leczonych produktem Xiapex i u 1/281 (0,3%) pacjentów leczonych placebo w badaniach 1 i 2.

Informacje na podstawie ulotki FDA Xiaflex (data ostatniej aktualizacji 08.2022 r.)

W ulotce dla leku Xiaflex w sekcji „dane dot. leku po dopuszczeniu do obrotu” wskazano, że po zastosowaniu leku w chorobie Peyroniego raportowano przypadki:

- ostrego bólu w dolnej części pleców, czasem z jednoczesnym promieniowaniem bólu do dolnych kończyn, klatki piersiowej i ramion, skurczem mięśni, bólem w klatce piersiowej, parestezje i duszności. U niektórych pacjentów zaraportowano również występowanie przejściowej niestabilności chodu i niezdolności do poruszania się przez krótki czas po wstrzyknięciu. (...) Zwykle zdarzenia, które wystąpiły nie wymagały interwencji, niemniej niektóre wymagały obserwacji i podania środków bólowych. Zdarzenia zwykle miały charakter przemijający, niemniej w przypadku jednego pacjenta, ból zmniejszył się jednak nie minął do momentu sporządzenia końcowego raportu.
- miejscową martwicę skóry i tkanek miękkich, które wystąpiły w następstwie krwiaka łąki. Część przypadków wymagała interwencji chirurgicznej.
- omdlenia i stanów przedomdleniowych. U większości przypadków wystąpiła ona bezpośrednio po leczeniu lub w ciągu 1 do 2 dni po wstrzyknięciu. (...)

Na stronach URPL, FDA i EMA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania Xiaflex nie zawartych w charakterystyce produktu leczniczego.

4 Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na przyjęcie, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano istotnych zmian w analizowanych wskazaniach, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

W ramach analizy z 2020 r. zwrócono się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie, jednakże do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

5 Podsumowanie

Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 8.11.2022 r., znak: PLD.45340.2348.2020.11.KB (data wpływu do AOTMiT: 8.11.2022 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 2022 r. poz. 2555 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Xiaflex/Xiapex, kolagenaza *clostridium histolyticum*, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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 (kontynuacja leczenia dla indywidualnego pacjenta).

W dniu 5.12.2019 r. Komisja Europejska wycofała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) na terenie UE (EMA Public Statment 2020). Tym samym produkt Xiapex aktualnie nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE). Wycofanie produktu nastąpiło na wniosek podmiotu odpowiedzialnego (Swedish Orphan Biovitrum AB), który podjął decyzję o trwałym zaprzestaniu wprowadzania produktu Xiapex do obrotu z powodów handlowych. Decyzja obowiązuje od 01.03.2020 r. Warto w tym miejscu podkreślić, że lek Xiaflex jest jedyną nieoperacyjną opcją leczenia zarejestrowaną przez FDA w leczeniu choroby Peyroniego.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.17.2020 (nr zlecenia w BIP 231/2020), w ramach którego zaktualizowano dane zawarte w opracowaniu z 2020 r. w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Na podstawie ww. opracowania Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 88/2020 z dnia 23 listopada 2020 r.¹¹, natomiast Prezes Agencji wydał negatywną Rekomendację nr 85/2020 z dnia 30 grudnia 2020 r.¹² dla produktu Xiaflex/Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) we wskazaniu: choroba Peyroniego. Jako uzasadnienie dla negatywnej rekomendacji wskazano, że w zleceniu zabrakło odniesienia do faktu, czy we wnioskowanej populacji wykorzystano dostępne finansowane technologie oraz informacji o zaawansowaniu choroby. Dodatkowo wskazano, że autorzy włączonego do raportu przeglądu wskazali, że *wyniki przeprowadzonej NMA sugerują, że największe korzyści ogółem dla pacjentów z chorobą Peyroniego wykazuje kolagenaza clostridium histolyticum oraz interferon alfa-2b, przy czym terapia INFα-2b jest ponad 30% tańsza. Mając więc na względzie wysoki koszt jednostkowy oraz brak danych epidemiologicznych, finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest obciążone wysoką niepewnością.*

Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniu 13 stycznia 2023 r., w celu zaktualizowania informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w analizie AOTMiT z 2020 r. (OT.4311.17.2020). Do analizy włączono 1 dokument wytycznych klinicznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, w którym 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 odnalezionych wytycznych nie zidentyfikowano żadnych zaleceń odnoszących się do populacji pacjentów zgodnej z informacjami ze zlecenia MZ.

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.). Odnalezione w 2020 r. wytyczne kliniczne są spójne z wytycznymi odnalezionymi w ramach wyszukiwania z 2022 r. Kolagenaza *clostridium histolyticum* została wymieniona we wszystkich odnalezionych wytycznych jako terapia wykazująca korzyści w postępowaniu z chorobą Peyroniego. W wytycznych wskazano,

¹¹
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/231/SRP/U_48_406_23112020_s_85_Xiaflex_Xiapex_import_zacz.pdf

¹²
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/231/REK/2020_12_30_BP_rekomendacja_nr_85_2020_Xiaflex.pdf

że grupa pacjentów, która może najbardziej skorzystać z w/w terapii, stanowią pacjenci ze stabilną chorobą i krzywizną prącia wynoszącą od $>30^\circ$ do $<90^\circ$. Niemniej wśród odnalezionych w 2020 r. wytycznych nie przedstawiono informacji odnoszących się do populacji pacjentów, u których zastosowano wcześniejsze leczenie.

Wskazanie dowodów naukowych

W dniu 30 grudnia 2022 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach raportu z 2020 r. (OT.4311.17.2020) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Xiaflex/Xiapex w leczeniu choroby Peyroniego. Jako datę odjęcia przyjęto 06.11.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.17.2020.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy zgodnie z załączoną charakterystyką pacjenta. Odnaleziono natomiast 4 publikacje w populacji szerszej, tj. obejmującej pacjentów z chorobą Peyroniego niezależnie od przebytego leczenia, tożsamej z raportem z 2020 r. (El-Sakka 2021, Pyrgidis 2021, Hayat 2022 oraz Zhang 2022).

Skuteczność

Wyniki badań Zhang 2022, Hayat 2022 oraz El-Sakka 2021 obejmujące szerszą populację niż wnioskowana wskazują spójnie, że zastosowanie 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*.

Dodatkowo w badaniu oceniającym skuteczność terapii skojarzonej (CCH + terapia trakcyjna) vs monoterapia (CCH) wskazują, że zastosowanie terapii skojarzonej może skutkować dodatkowym zmniejszeniem skrzywienia prącia w porównaniu z monoterapią. Autorzy podkreślają, że wyniki te obarczone są niepewnością z uwagi na niską jakość badań, niemniej leczenie skojarzone wydaje się być obiecującą opcją leczenia u pacjentów, u których nie uzyskano satysfakcjonujących rezultatów po zastosowaniu monoterapii (Pyrgidis 2021).

Bezpieczeństwo

Autorzy badania El-Sakka 2021 wskazują, że zdarzenia niepożądane zgłaszano u niewielkiego odsetka pacjentów, choć wyniki te mogą być niedoszacowane. Do najczęściej występujących należały ból w miejscu podania, wybroczyny i pęknięcia ciał jamistych. Ponadto w badaniu Zhang 2022 wykazano, że zastosowanie CCH było związane z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Chociaż CCH został dopuszczony do obrotu jako skuteczna terapia w leczeniu choroby Peyroniego, to zdaniem autorów przeglądu El-Sakka 2021 konieczne jest przeprowadzenie wielośrodowego, długoterminowego kontrolowanego badania o niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego w szczególności u pacjentów z poważnymi skrzywieniami, wyczuwalnymi guzkami, bolesnościami w płytce i deformacjami o kształcie klepsydry.

Do raportu AOTMIIT z 2020 r. włączono przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA) Russo 2019, badanie IV fazy z długoterminowym (5-letnim) okresem obserwacji, oraz badanie oceniające skuteczność praktyczną CCH w ostrej fazie choroby Peyroniego (Nguyen 2020).

Wyniki przeglądu systematycznego Russo 2019 wskazują, że zarówno CCH oraz INF α -2b w porównaniu z PLC, jak i CCH vs INF α -2b nie wykazały IS różnic w zakresie poprawy skrzywienia prącia. W ocenie poprawy w zakresie funkcji erekcyjnej CCH wykazała istotnie statystycznie mniejszy wpływ 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 badaniu Goldstein 2020 raportowano poprawę średniej krzywizny prącia zarówno porównując wyniki wyjściowe (*baseline*) w stosunku do wyników badań pierwotnych IMPRESS, jak i po 5 latach obserwacji raportowano poprawę średniej krzywizny prącia. Po 5 latach follow-up, w ocenie punktów końcowych raportowanych przez pacjenta wg kwestionariusza PDQ odnotowano poprawę. Wykazano poprawę po 5 latach obserwacji w stosunku do *baseline* w ocenie zaniepokojenia związanego z chorobą. 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 zakresie analizy bezpieczeństwa co najmniej 1 AE raportowano u 17% pacjentów ogółem. Ciężkie AE raportowano wyłącznie w grupie pacjentów bez zwapnienia płytki (2,2%). Żadne z AE nie zostały uznane za związane z leczeniem.

W badaniu dot. skuteczności praktycznej, Nguyen 2020 wykazano, że u wszystkich badanych pacjentów zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w zakrzywieniu prącia ze średniej $48,2 \pm 15,9^\circ$ przed

rozpoczęciem leczenia do $32,9^\circ \pm 16,2$ po zakończeniu leczenia ($p < 0,0001$). Średnia zmiana w zakrzywieniu w stosunku do *baseline* wyniosła $14,5^\circ \pm 14$ (30,1%). W zakresie analizy bezpieczeństwa AE o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego związane z leczeniem raportowano u 10,1% pacjentów.

6 Źródła

Badania pierwotne i wtórne

EI-Sakka 2021	Ahmed I. El-Sakka, Medical, non-invasive, and minimally invasive treatment for Peyronie's disease: A systematic review, review article, American Society of Andrology and European Academy of Andrology, 2021;9:511–528.
Hayat 2022	Hayat S, Brunckhorst O, Alnajjar H,M, et al., A systematic review of non-surgical management in Peyronie's disease, Reivew Artcicle, IJIR: Your Sexual Medicine Journal, 2022.
Pyrgidis 2021	Pyrgidis N, Yafi F, A, Sokolakis I, et al., Assessment of Conservative Combination Therapies for Active and Stable Peyronie's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis, European Association of Urology, 2021.
Zhang 2022	Zhang F, Xiong Y, Wang W, Wu C, Qin F and Yuan J (2022), The efficacy and safety of intralesional injection of collagenase Clostridium histolyticum for Peyronie's disease: A meta-analysis of published prospective studies. Front. Pharmacol. 13:973394.

Rekomendacje kliniczne

EAU 2022	EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health, A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, J. Carvalho, G. Corona, T.H. Jones, A. Kadioglu, J.I. Martinez-Salamanca, S. Minhas (Vice-chair), E.C. Serefoglu, P. Verze, European Association of Urology 2022, https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health (data dostępu: 13.01.2023 r.)
-----------------	---

Pozostałe publikacje

ChPL Xiapex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xiapex, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xiapex-epar-product-information_pl.pdf (data ostatniej aktualizacji: 02.03.2020 r., data dostępu: 17.01.2023 r.)
Coyne 2015	Coyne K. S, Currie B. M, Thompson C. L, , Smith T. M, Responsiveness of the Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ), J Sex Med . 2015 Apr;12(4):1072-9.
EMA PS 2020	Xiapex Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-xiapex-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf (data dostępu: 16.01.2023 r.)
FDA Xiaflex	Full prescribing information https://endodocuments.com/XIAFLEX/PI (data ostatniej aktualizacji sierpień 2022 r., data dostępu: 18.01.2023 r.)
kwestionariusz IIEF-5	Kwestionariusz zaburzeń wzdodu https://www.dlanas2.pl/pl/pomoc/jaka-jest-twoja-erekcja/ (data dostępu 31.01.2023 r.)
kwestionariusz PDQ	Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ) Scale https://arkansasurology.com/wp-content/uploads/2021/06/0521-Peyronies-Disease-Questionnaire-PDQ-Scale.pdf (data dostępu (31.01.2023 r.)
Raport OT.4311.17.2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację leku Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) we wskazaniu: choroba Peyroniego, data ukończenia 18 listopada 2020 r. (nr BIP 231/2020)

7 Załączniki

7.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 30.12.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: xiaflex[Title/Abstract]	63
#3	Search: xiapex[Title/Abstract]	36
#2	Search: "xiapex" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	20
#4	Search: clostridiopeptidase[Title/Abstract]	53
#5	Search: Collagenase Clostridium Histolyticum[Title/Abstract]	373
#6	Search: 3.4.24[Title/Abstract]	957
#7	Search: collagen*[Title/Abstract]	240 708
#8	Search: AUX[Title/Abstract]	2 207
#9	Search: clostrid*[Title/Abstract]	52 076
#10	Search: microbial*[Title/Abstract]	230 936
#11	Search: bacter*[Title/Abstract]	1 021 331
#12	Search: (((bacter*[Title/Abstract]) OR (microbial*[Title/Abstract])) OR (clostrid*[Title/Abstract])) OR (AUX[Title/Abstract])	1 178 826
#13	Search: (((((bacter*[Title/Abstract]) OR (microbial*[Title/Abstract])) OR (clostrid*[Title/Abstract])) OR (AUX[Title/Abstract])) AND (collagen*[Title/Abstract]))	7 028
#14	Search: ((((((xiaflex[Title/Abstract]) OR (xiapex[Title/Abstract])) OR ("xiapex" [Supplementary Concept])) OR (clostridiopeptidase[Title/Abstract])) OR (Collagenase Clostridium Histolyticum[Title/Abstract])) OR (3.4.24[Title/Abstract])) OR (((((bacter*[Title/Abstract]) OR (microbial*[Title/Abstract])) OR (clostrid*[Title/Abstract])) OR (AUX[Title/Abstract])) AND (collagen*[Title/Abstract]))	7 993
#15	Search: Penile Induration[Title/Abstract]	155
#16	Search: "Penile Induration"[Mesh] Sort by: Most Recent	225
#17	Search: "peyronie disease"[Title/Abstract]	154
#18	Search: peyron*[Title/Abstract]	2 433
#19	Search: disease[Title/Abstract]	3 765 524
#20	Search: (peyron*[Title/Abstract]) AND (disease[Title/Abstract])	2 312
#21	Search: fibro*[Title/Abstract]	647 393
#22	Search: indurat*[Title/Abstract]	6 484
#23	Search: strabismus[Title/Abstract]	14 167
#24	Search: ((fibro*[Title/Abstract]) OR (indurat*[Title/Abstract])) OR (strabismus[Title/Abstract])	667 174
#25	Search: penil*[Title/Abstract]	24 857
#26	Search: penis[Title/Abstract]	1 695
#27	Search: caver*[Title/Abstract]	3 079
#28	Search: ((penil*[Title/Abstract]) OR (penis[Title/Abstract])) OR (caver*[Title/Abstract])	60 975
#29	Search: (((fibro*[Title/Abstract]) OR (indurat*[Title/Abstract])) OR (strabismus[Title/Abstract])) AND (((penil*[Title/Abstract]) OR (penis[Title/Abstract])) OR (caver*[Title/Abstract]))	3 137
#30	Search: (((((Penile Induration[Title/Abstract]) OR ("Penile Induration"[Mesh])) OR ("peyronie disease"[Title/Abstract])) OR ((peyron*[Title/Abstract]) AND (disease[Title/Abstract])) OR (((fibro*[Title/Abstract]) OR (indurat*[Title/Abstract])) OR (strabismus[Title/Abstract])) AND (((penil*[Title/Abstract]) OR (penis[Title/Abstract])) OR (caver*[Title/Abstract]))	5 175
#31	Search: (((((((xiaflex[Title/Abstract]) OR (xiapex[Title/Abstract])) OR ("xiapex" [Supplementary Concept])) OR (clostridiopeptidase[Title/Abstract])) OR (Collagenase Clostridium Histolyticum[Title/Abstract])) OR (3.4.24[Title/Abstract])) OR (((((bacter*[Title/Abstract]) OR (microbial*[Title/Abstract])) OR (clostrid*[Title/Abstract])) OR (AUX[Title/Abstract])) AND (collagen*[Title/Abstract])) AND (((((Penile Induration[Title/Abstract]) OR ("Penile Induration"[Mesh])) OR ("peyronie disease"[Title/Abstract])) OR ((peyron*[Title/Abstract]) AND (disease[Title/Abstract])) OR (((fibro*[Title/Abstract]) OR	213

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	(indurat*[Title/Abstract]) OR (strabismus[Title/Abstract]) AND (((penil*[Title/Abstract] OR (penis[Title/Abstract]) OR (caver*[Title/Abstract])))	
#32	Search: ((((((xiaflex[Title/Abstract] OR xiapex[Title/Abstract]) OR ("xiapex" [Supplementary Concept])) OR (clostridiopeptidase[Title/Abstract]) OR (Collagenase Clostridium Histolyticum[Title/Abstract]) OR (3.4.24[Title/Abstract]) OR (((bacter*[Title/Abstract] OR (microbial*[Title/Abstract]) OR (clostrid*[Title/Abstract]) OR (AUX[Title/Abstract]) AND (collagen*[Title/Abstract])) AND (((Penile Induration[Title/Abstract] OR ("Penile Induration"[Mesh]) OR ("peyronie disease"[Title/Abstract]) OR ((peyron*[Title/Abstract] AND (disease[Title/Abstract]))) OR (((fibro*[Title/Abstract] OR (indurat*[Title/Abstract]) OR (strabismus[Title/Abstract]) AND (((penil*[Title/Abstract] OR (penis[Title/Abstract]) OR (caver*[Title/Abstract]))))	49

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 30.12.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp clostridiopeptidase A/	2 787
2	xiapex.ab,kw,ti.	72
3	xiaflex.ab,kw,ti.	119
4	clostridiopeptidase.ab,kw,ti.	53
5	"e.c. 3.4.24.3".ab,kw,ti.	44
6	microbial.ab,kw,ti.	252 491
7	Collagenase Clostridium Histolyticum.ab,kw,ti.	630
8	collagen\$.ab,kw,ti.	312 272
9	AUX.ab,kw,ti.	2 948
10	clostrid\$.ab,kw,ti.	61 414
11	bacter\$.ab,kw,ti.	1 142 436
12	6 or 9 or 10 or 11	1 317 977
13	8 and 12	8 932
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 7 or 13	10 836
15	Penile Induration.ab,kw,ti.	276
16	exp Peyronie disease/	4 485
17	peyronie disease.ab,kw,ti.	223
18	peyron\$.ab,kw,ti.	4 158
19	disease.ab,kw,ti.	5 180 284
20	18 and 19	3 911
21	fibro\$.ab,kw,ti.	869 936
22	indurat\$.ab,kw,ti.	9 800
23	strabismus.ab,kw,ti.	15 991
24	21 or 22 or 23	894 278
25	penil\$.ab,kw,ti.	36 874
26	penis.ab,kw,ti.	22 274
27	"caver*".ab,kw,ti.	38 465
28	25 or 26 or 27	79 898
29	24 and 28	4 412
30	15 or 16 or 17 or 20 or 29	8 272
31	14 and 30	548
32	limit 31 to yr="2020 -Current"	175

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 30.12.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(xiaflex):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#2	MeSH descriptor: [Microbial Collagenase] explode all trees	46
#3	(xiapex):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#4	(clostridiopeptidase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#5	(e.c. 3.4.24):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#6	(Collagenase Clostridium Histolyticum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	119
#7	(bacter*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48566
#8	(microbial*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9022
#9	(clostrid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2629
#10	AUX):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	261
#11	(collagen*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9899
#12	#7 or #8 or #9 or #10	53653
#13	#12 and #11	443
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #13	454
#15	MeSH descriptor: [Penile Induration] explode all trees	86
#16	(Penile Induration):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	90
#17	(peyronie disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	251
#18	(peyron*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	256
#19	(disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	495783
#20	#18 and #19	253
#21	(fibro*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27985
#22	(indurat*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1583
#23	(strabismus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1321
#24	#21 or #22 or #23	30798
#25	(penil*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2441
#26	(penis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1606
#27	(caver*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	448
#28	#25 or #26 or #27	3511
#29	#24 and #28	180
#30	#15 or #16 or #17 or #20 or #29	331
#31	#14 and #30 with Cochrane Library publication date Between Nov 2020 and Dec 2022	10