



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, pentoxyfilingą,
inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku 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, pentoxyfilingą, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Choroba Peyroniego (PD, ang. Peyronie's disease, ICD-10: N48.6) zgodnie z definicją opracowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne charakteryzuje się zwłóknieniem błony białawej (tunica albuginea) prącia, któremu mogą towarzyszyć ból, deformacje, zaburzenia erekcji, znacznie obniżających jakość życia. Dane epidemiologiczne na temat choroby Peyroniego są ograniczone. Dane europejskie wskazują, że występowanie choroby określa się na 0,4-20,3% mężczyzn w populacji ogólnej i częściej dotyczy osób z zaburzeniami erekcji oraz diabetyków. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla populacji Polski. Charakterystyczny wiek pacjentów z chorobą Peyroniego to 50-60 lat. Zdarzają się przypadki występowania choroby u młodszych mężczyzn (< 40 r.ż.), jednak z mniejszą częstością niż u mężczyzn starszych (1,5% vs 16,9%).

Wniosek dotyczy kontynuacja leczenia dla indywidualnego pacjenta, we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfilingą, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi.

Xiaflex jest nazwą handlową funkcjonującą głównie na rynku amerykańskim, natomiast nazwa handlowa Xiapex funkcjonuje na rynku europejskim. Produkt leczniczy Xiaflex nie jest aktualnie zarejestrowany w EMA, posiada on natomiast rejestracje w FDA. Natomiast produkt Xiapex aktualnie nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE).

W dokumencie EMA z dnia 24 lutego 2020 r. wskazano, że 05.12.2019 r. Komisja Europejska wycofała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) na terenie UE. Decyzja obowiązuje od 01.03.2020 r. Wycofanie produktu nastąpiło na wniosek podmiotu odpowiedzialnego (Swedish Orphan Biovitrum AB), który podjął decyzję o trwałym zaprzestaniu wprowadzania w/w produktu do obrotu z powodów handlowych.

Dowody naukowe

Analiza dotyczy aktualizacji danych przedstawionych w raporcie z 2020 roku (OT.4311.17.2020 (nr zlecenia w BIP 231/2020). W poprzednim raporcie przedstawiono 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 2020r.) 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 dożyłkowe kolagenazy clostridium histolyticum jest związane z istotnym zmniejszeniem skrzywienia prącia, średnicy i długości płytki włóknistej u pacjentów. W wytycznych wskazano, że grupę pacjentów, która może najbardziej skorzystać z w/w terapii, stanowią pacjenci ze stabilną chorobą i krzywizną prącia wynoszącą >30° (EAU 2020, CUA 2018, BMA 2018 oraz AUA 2015) do < 90° (CUA 2018, BMA 2018 oraz AUA 2015). Ponadto, większość wytycznych zgodnie wskazuje dwie inne terapie, jakie można stosować w leczeniu choroby Peyroniego: podanie dożyłkowe interferonu alfa-2b (wszystkie wytyczne) oraz werapamilu (CUA 2018, BMA 2018, ICSM 2016, AUA 2015). W ocenie kwasu hialuronowego wytyczne nie są jednoznaczne. Rekomendacje brazylijskie z 2018 r. wskazały na możliwość jego zastosowania w leczeniu choroby Peyroniego, natomiast wytyczne europejskie z 2020 r. i kanadyjskie z 2018 r. podkreśliły, że ilość i siła dowodów na jego skuteczność jest niewystarczająca, by wydać zalecenie do jego stosowania.

W odnalezionych aktualnych wytycznych (EAU 2022) wskazano, że podawanie dożyłkowe 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 ($>30^\circ$), 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 jak i kolagenaza *clostridium histolyticum* obecnie nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że wg ww wytycznych nie należy proponować leczenia falą uderzeniową (ESWT) w celu poprawy krzywizny prącia i redukcji wielkości płytki włóknistej. [siła rekomendacji: silna], co zostało wykonane u pacjenta, którego dotyczy zlecenie.

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.

Problem ekonomiczny

Cena produktu 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.

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.

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 fiolka leku zawiera 0,9 mg substancji. Z tego względu w oszacowaniach 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. Przeprowadzone oszacowania mają charakter pogładowy.

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 (INF α -2b) – 99578,12 PLN.

Główne argumenty decyzji

- *Wytyczne EAU 2022 wskazują na zasadność zastosowania tego leku nawet na wcześniejszych etapach leczenia.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561, z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 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.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację 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.