



Rekomendacja nr 109/2013

z dnia 19 sierpnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Potaba (potassium P-aminobenzoate), tabletki a 500 mg we wskazaniach: choroba Peyroniego, scleroderma

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację, w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Potaba (potassium P-aminobenzoate), tabletki a 500 mg we wskazaniach: choroba Peyroniego, scleroderma.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Potaba (potassium paminobenzoate) we wskazaniach choroba Peyroniego, skleroderma.

W ocenie Agencji, brak jest przekonujących dowodów naukowych na efektywność kliniczną omawianego leku w obu przedmiotowych wskazaniach. Ponadto, stosowanie produktu leczniczego Potaba jest obecnie marginalne, a większość stowarzyszeń medycznych i organizacji naukowych nie rekomenduje przedmiotowego leku we wnioskowanych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Potaba (potassium P-aminobenzoate) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkt ten może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.



Problem zdrowotny

Choroba Peyroniego (stwardnienie plastyczne prącia) to zwłóknienie osłonki ciał jamistych objawiające się: stwardnieniem członka, wyczuwalnymi płytkami na jego grzbiecie, skrzywieniem członka, które może utrudniać współżycie, w niektórych przypadkach powoduje bolesność wzwodów.

Pomimo wielokierunkowych badań etiologia i patogenezą tego schorzenia jest wciąż niejasna i pozostaje w znacznym stopniu w sferze rozważań i hipotez, z których żadna nie została w pełni potwierdzona. Wskazuje się na czynniki genetyczne i reakcje o podłożu immunologicznym, przebyte urazy i zmiany miażdżycowe.

Szacuje się, że choroba występuje u 3 do 9% u dorosłych mężczyzn, u ok.10% pacjentów wymaga interwencji chirurgicznej.

Twardzina, sklerodermia (łac. *scleroderma*) – rzadka, przewlekła choroba charakteryzująca się stwardnieniem skóry i tkanek w wyniku nadmiernego gromadzenia kolagenu. Występuje w dwóch postaciach – ograniczonej (skóra palców, przedramion i twarzy) i układowej (zmiany w skórze, układzie naczyniowym, mięśniowym, kostnym i w narządach wewnętrznych).

Etiopatogeneza rozwoju choroby jest niejasna. Przypuszczalnie choroba ma podłoże genetyczne. Szacuje się, że w Polsce choruje ~10 tys. osób, kobiety 3 razy częściej niż mężczyźni.

Opis wnioskowanego świadczenia

Para-aminobenzoetan potasu należy do grupy witaminy kod ATC: B D11AX22 (antifibrotic).

Działanie farmakologiczne substancji nie zostało wyraźnie ustalone, ale zasugerowano, że posiada ona aktywność przeciw-zwłóknieniową wywołaną wzrostem wychwytu tlenu na poziomie tkankowym.

Uważa się, że zwłóknienie wywoływane jest zbyt wielką lub zbyt małą aktywnością serotoniny lub zbyt małą aktywnością oksydazy monoaminowej. Aktywność oksydazy monoaminowej zależy od wystarczającej podaży tlenu. Poprzez zwiększenie podaży tlenu na poziomie tkanek Potaba zwiększa aktywność oksydazy monoaminowej zapobiegając w ten sposób lub prowadząc do regresji zwłóknienia.

Dawkowanie leku w chorobie Peyroniego to 6 kapsułek (tabletek) à 500 mg 4 razy dziennie z pożywieniem.

Zgodnie z *Summary of Product Characteristics*, aktualizowaną w październiku 2012 r, produkt leczniczy Potaba (potassium P-aminobenzoate) jest wskazany w leczeniu choroby Peyroniego oraz sklerodermy.

Alternatywna technologia medyczna

Opinie ekspertów klinicznych i przegląd literatury wskazują na szereg leków stosowanych w chorobie Peyroniego: witamina E, tamoksifen, kolchicynę, werapamil, interferon alfa-2a/b oraz stosowane w twardzinie: cyklofosfamid, azatioprynę, glikokortykosteroidy o przedłużonym działaniu, mykofenolan mofetylu, metotreksat, losatran i prostacyklinę.

Skuteczność kliniczna

Ch. Peyroniego

Odnaleziono wyniki prospektywnego, randomizowanego, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanego placebo, wielośrodkowego badania *Weidner 2005*, prowadzonego w okresie 12 miesięcy, którego celem było zbadanie skuteczności paraaminobenzoetanu potasu (Potaba) w chorobie Peyroniego. Do badania włączono 103 pacjentów z chorobą Peyroniego i historią leczenia <12 miesięcy, z niezwapniałymi blaszkami, z czego 51 przydzielono losowo do grupy leczonej paraaminobenzoetanem potasu, 52 do grupy otrzymujących placebo 4 x 3 g / dzień do 12 miesięcy. Badanie ukończyło 75

pacjentów. Współczynnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 74,3% w grupie na paraaminobenoesanu potasu i 50,0% w grupie placebo ($p = 0,016$).

Średni rozmiar płytki zmniejszył się z 259 mm do 142 mm w grupie Potaby. W grupie placebo zaobserwowano nasilenie wielkości z 259 do 303 mm po 6 miesiącach, ale wielkość płytki zmniejszyła się nieznacznie do 233 mm po 12 miesiącach. Różnice między grupami były istotne ($p = 0,042$).

Istniejące wcześniej krzywizny prącia nie uległy zmniejszeniu w wyniku stosowania leku ($p = 0,066$), ale nie nastąpiło występowanie nowych krzywizn lub pogorszenie krzywizn istniejących, choroba pozostała stabilna. W grupie placebo skrzywienie prącia znacznie się pogorszyło w 32,5% przypadków ($p < 0,001$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmniejszenia bólu pomiędzy grupami (82,6% w porównaniu z 77,3%).

Odnaleziono wyniki retrospektywnej analizy *Carson 1997* 32 pacjentów leczonych przez co najmniej 3 miesiące lekiem Potaba w postaci proszku 12 g na dobę i następnie przez 8 do 24 miesięcy. Wykazano poprawę dyskomfortu prącia u 8 z 18 pacjentów, zmniejszenie rozmiaru płytki u 18 z 32 pacjentów i poprawę skrzywienia prącia u 18 z 31 pacjentów. Całkowite ustąpienie skrzywienia odnotowano u 8 z 31 pacjentów. Brak jest informacji na temat istotności statystycznej wyników. W opinii autorów pomimo tego, że przeprowadzony przegląd był retrospektywny i odnosił się do niekontrolowanych badań, to „wskazuje on miejsce dla leku Potaba w leczeniu choroby Peyroniego”.

Wnioski z badania *Alenda 2010* - do najczęściej stosowanych doustnych leków zalicza się: tokoferol (witamina E) oraz para-aminobenoesan (Potaba), które w badaniach nie wykazały skuteczności.

Wnioski z badania *Hauptmann 2009* - krytyczna analiza niechirurgicznego leczenia choroby Peyroniego pokazuje, że nie ma konserwatywnego sposobu leczenia, który łagodziłby wszystkie objawy u pacjentów dotkniętych tą chorobą. Doustne podawanie Potaba można stosować z zamiarem zapobiegania rozwojowi choroby.

Hasche-Klunder 1978 - 214 urologów leczyło 2653 przypadki choroby Peyroniego z paraaminobenoesanem potasu (Potaba). Leczenie było skuteczne w 57,3%, a nieskuteczne w 42,7% przypadkach, 246 pacjentów (9,3%) zostało wyleczonych.

Scleroderma

Zidentyfikowano prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie *Clegg 1994*, którego celem było określenie bezpieczeństwa i skuteczności aminobenoesanu potasu (KPAB) w leczeniu objawów skórnych twardziny. Przez okres 48-tygodni porównywano skuteczność stosowania KPAB 12 g / dzień vs placebo. Do badania włączono 146 pacjentów (83% kobiet), z czego 76 (52%) je zakończyło. Oceniano mobilność i gęstość skóry, ocenę globalną terapii prowadzoną przez pacjenta oraz lekarza, a także maksymalny zakres ruchu ręki. Średnia czas trwania choroby wynosił 104 (7-600) miesiące. Nie zidentyfikowano żadnych klinicznie istotnych lub istotnych statystycznie różnic między grupami otrzymującymi KPAB i placebo.

W chorobie Peyroniego można stosować Potabę z zamiarem zapobiegania rozwojowi choroby, w sklerodermie nie zidentyfikowano klinicznie istotnych lub istotnych statystycznie różnic między grupami otrzymującymi leczenie i placebo.

Bezpieczeństwo stosowania

Działania niepożądane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Potaba: odnotowano zmiany w pracy wątroby potwierdzone w badaniach krwi, niestrawność, nudności, utrata apetytu, niski poziom cukru we krwi (hipoglikemia) i związane z nim objawy. Poważne działania niepożądane: objawy zakażenia, np. uporczywy ból gardła, gorączka. Bardzo ciężka reakcja alergiczna na lek: wysypka, swędzenie / obrzęk (zwłaszcza w obrębie twarzy / język / gardła), ciężkie zawroty głowy, kłopoty z oddychaniem, jest rzadkością.

W analizowanych badaniach raportowano działania niepożądane związane z pokarmową nietolerancją i bólami głowy. Wszystkie one ustąpiły po wycofaniu leku. Istnieją pojedyncze

doniesienia, że doustne stosowanie para-aminobenzoesu potasu może być odpowiedzialne za przypadki ostrego uszkodzenia wątroby.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wskazał, że w 2012 roku udzielono 3 zgód na refundację produktu leczniczego Potaba (*Potassium P-aminobenzoate*) na kwotę 1368 PLN (scleroderma), natomiast w I kwartale 2013 roku 1 zgodę na leczenie choroby Peyroniego i 2 na leczenie sclerodermy na łączną kwotę 4240 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia skrzywienia prącia: Hatzimouratidis, K.E., I. 2012. EAU guidelines on penile curvature. *European Urology*, 62(3): 543-552, której celem było dostarczenie klinicznych wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia skrzywienia prącia. Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury na temat epidemiologii, diagnostyki i leczenia skrzywienia prącia. Odnośnie leczenia wskazano, że: „jedyną opcją leczenia wrodzonego skrzywienia prącia jest zabieg chirurgiczny. Zachowawcze leczenie choroby Peyroniego daje słabe wyniki. Farmakoterapia obejmuje doustne podawanie para-aminobenzoesu potasu, leczenie iniekcjami z werapamilu, podawaniem clostridium kolagenazy lub interferonu, żelu werapamil do stosowania miejscowego i jontoforezę z werapamilem i deksametazonem. Mogą one być skuteczne u niektórych pacjentów, ale żadna z tych opcji nie jest zaleceniem stopnia A.

Odnaleziono rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia twardziny: Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al.: EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68(5): 620–628 (*EULAR 2009*)

W wytycznych EULAR 2009 nie ma rekomendacji w odniesieniu do stosowania Potaby (*potassium P-aminobenzoate*) w leczeniu twardziny układowej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15 maja 2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-17/AL/13), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Potaba (*potassium P-aminobenzoate*), tabletki a 500 mg we wskazaniach: choroba Peyroniego, scleroderma, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 175/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Potaba (*potassium paminobenzoate*) we wskazaniu choroba Peyroniego, skleroderma.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 175/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Potaba (*potassium paminobenzoate*) we wskazaniu choroba Peyroniego, skleroderma.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Nr: AOTM-BP-4353-1/2013. Potaba (*potassium P-aminobenzoate*), tabletki a 500 mg we wskazaniach: choroba Peyroniego, skleroderma.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.