



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

Rada Przejrzystości nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Potaba (potassium paminobenzoate) we wskazaniu choroba Peyroniego, skleroderma.

Uzasadnienie

Brak jest przekonujących dowodów naukowych na efektywność kliniczną omawianego leku w obu przedmiotowych wskazaniach. Potaba jest lekiem obecnie prawie nieużywanym i nierekomendowanym w obu przedmiotowych wskazaniach przez większość stowarzyszeń i organizacji naukowych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczące zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu Potaba (potassium paminobenzoate), tabletki a 500 mg we wskazaniach: choroba Peyroniego, skleroderma, otrzymano dnia 15.05.2013 r. znak: MZ-PLD-460-18536-17/AL/13.

Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), gdyż na terenie Polski nie jest dopuszczony do obrotu.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31e ust.1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Choroba Peyroniego (stwardnienie ciał jamistych prącia, stwardnienie plastyczne prącia, łac. *induratio penis plastica, morbus Peyronie*, ang. *Peyronie disease*) - to włókniste stwardnienie członka. Objawia się u dorosłych mężczyzn skrzywieniem członka, a w niektórych przypadkach powoduje bolesność wzwodów. Poważne, kilkudziesięcioprocentowe skrzywienie może utrudniać współżycie, choć odpowiedni dobór pozycji seksualnej może to niwelować.

Zwłóknienie osłonki ciał jamistych powoduje skrzywienie prącia. Na grzbiecie członka wyczuwalne są płytki. Etiologia choroby nie jest w pełni wyjaśniona. Najczęściej za przyczyny uważa się mikrourazy prącia, zwłaszcza w czasie stosunków płciowych, infekcje, zapalenia cewki moczowej, choroby weneryczne, zmiany miażdżycowe. Może też istnieć związek między występowaniem choroby Peyroniego a innymi przewlekłymi schorzeniami, m.in. cukrzycą, reumatoidalnym zapaleniem stawów, dną moczanową, zapaleniem żył, kolagenozą. Leczenie farmakologiczne polega m.in. na podawaniu witaminy E, para-aminobenzoesu potasu, kolchicyny lub miejscowo zastrzyków sterydowych, u ok. 10% pacjentów wymagana jest interwencja chirurgiczna.



Twardzina, skleroderma (łac. *scleroderma*) – rzadka, przewlekła choroba charakteryzująca się stwardnieniem skóry i tkanek w wyniku nadmiernego gromadzenia kolagenu. Choroba ta jest spowodowana występowaniem przeciwciał przeciw topoizomerazie oraz centromerom (w CREST).

Występuje w dwóch postaciach – ograniczonej (skóra palców, przedramion i twarzy) i układowej (zmiany w skórze, układzie naczyniowym, mięśniowym, kostnym i w narządach wewnętrznych).

Zmiany skórne charakteryzują się twardymi, wyraźnie odgraniczonymi ogniskami barwy porcelanowej. Początkowo są one otoczone obwódka barwy fiołkowej, a następnie ulegają przebarwieniu i zanikowi.

Zespół CREST to łagodna postać twardziny: od calcinosis (ogniskowych wapnień), objaw Raynauda, esophageal dysmotility (zaburzenia czynności przetyku), sclerodactylia (stwardnienie skóry palców) i teleangiectasia (rozszerzenia drobnych naczyń). Z czasem dochodzi do zwiększenia ilości i pogrubienia wiązek kolagenu, zaniku odczynu zapalnego i zaniku przydatków skórnych "zatopionych" w kolagenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Para-aminobenzoetan potasu należy do grupy witaminy B. Małe ilości można znaleźć w zbożach, jajach, mleku i mięsie. Wykrywalne ilości są zazwyczaj obecne w ludzkiej krwi, płynie rdzeniowym, moczu i pocie. 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 włóknieniu lub prowadząc do jego regresji.

Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono jedno badanie RCT oceniające skuteczność para-aminobenzoetanu potasu (Potaba) w chorobie Peyroniego, retrospektywną analizę 32 pacjentów leczonych przez co najmniej 3 miesiące 12 g leku Potaba na dobę i następnie przez 8 do 24 miesięcy oraz przeglądy porównujące powszechnie stosowane w chorobie Peyroniego terapie.

Celem prospektywnego, randomizowanego, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanego placebo, wieloośrodkowego badania (Weidner 2005), prowadzonego w okresie 12 miesięcy, było zbadanie skuteczności para-aminobenzoetanu potasu (Potaba) w chorobie Peyroniego. Do badania włączono 103 pacjentów z chorobą Peyroniego i historią leczenia powyżej 12 miesięcy, z niezwapniałymi blaszkami, z czego 51 przydzielono losowo do grupy leczonej para-aminobenzoetanem potasu, a 52 do grupy otrzymujących placebo 4 x 3 g/dzień przez okres 12 miesięcy.

Reakcja na leczenie została zdefiniowana jako regres wielkości i/lub redukcja płytki i krzywizny prącia w co najmniej 30%. Analizę danych przeprowadzono u 75 pacjentach, którzy ukończyli badanie.

Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych. Współczynnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 74% w grupie pacjentów przyjmujących para-aminobenzoetan potasu i 50% w grupie placebo ($p=0,016$). Średni rozmiar płytki zmniejszył się z 259 mm² do 142 mm² w grupie poddanej interwencji. W grupie pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano wzrost wielkości płytek z 259 mm² do 303 mm² po 6 miesiącach i nieznaczną poprawę do 233 mm² po 12 miesiącach. Różnice między grupami były istotne statystycznie ($p = 0,042$).

Istniejące wcześniej krzywizny prącia nie uległy zmniejszeniu w wyniku stosowania leku ($p = 0,066$), nie zaobserwowano również występowania nowych krzywizn lub pogorszenia krzywizn istniejących - choroba pozostała stabilna. W grupie placebo skrzywienie prącia uległo znacznemu pogorszeniu

w 32,5% przypadków ($p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmniejszenia bólu pomiędzy analizowanymi grupami (83% vs. 77%).

Wyniki badań wskazują na istotny wpływ podawania para-aminobenzoesu potasu na rozmiar płytki. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do poprawy istniejących uprzednio krzywizn prącia. Jednak można wykazać znaczne działanie ochronne para-aminobenzoesu potasu na pogorszenie skrzywień prącia. Para-aminobenzoesan potasu wykazuje skuteczność w stabilizacji i zapobieganiu rozwojowi skrzywienia prącia.

Publikacja Carson 1997 wskazuje, że leczenie choroby Peyroniego pozostaje kontrowersyjne. Leki doustne i wstrzykiwane mają mało udokumentowaną skuteczność w leczeniu choroby. Para-aminobenzoesan potasu od dawna sugerowany był jako leczący płytkę, skrzywienie i ból wywoływane przez przewlekłą chorobę Peyroniego. Przedstawiono retrospektywną analizę 32 pacjentów otrzymujących przez co najmniej 3 miesiące 12 g leku na dobę i następnie przez 8 do 24 miesięcy. Wykazano poprawę dla parametrów: dyskomfort 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. W opinii autorów pomimo tego, że przeprowadzony przegląd był retrospektywny i oparto go na badaniach niekontrolowanych, to wskazuje on użyteczność stosowania leku Potaba w terapii choroby Peyroniego.

Autorzy publikacji Alenda 2010 podkreślają, że ostatnie badania wskazują, że choroba Peyroniego występuje u 3 do 9% dorosłych mężczyzn. Po początkowej fazie ostrej (od 6 do 18 miesięcy), choroba Peyroniego może przejść w stan stabilizacji lub regresji w 20%, dlatego popiera się konserwatywne podejście do leczenia. Do najczęściej stosowanych doustnych leków zalicza się: tokoferol (witamina E) oraz para-aminobenzoesan potasu (Potaba), które nie wykazały skuteczności w badaniach. Terapie z zastosowaniem iniekcji interferonem alfa-2b, werapamilu są często wykorzystywane jako leczenie pierwszej linii i mogą zapewnić poprawę w zmniejszeniu bólu i krzywizny prącia. Przegląd literatury pokazuje, że leczenie falą zewnątrzustrojową było skuteczne tylko w zakresie punktu końcowego: ból. W opublikowanych badaniach istnieją rozbieżności odnośnie skuteczności terapii w leczeniu skrzywienia prącia. Zabiegi chirurgiczne są ograniczone do pacjentów nie reagujących na nieoperacyjne metody leczenia (tj. 10% pacjentów). W takich przypadkach rozważa się zastosowanie sfałdowania (plikacja) lub nawet wszczepienie protezy prącia.

Potaba nie powinna być przyjmowana przez pacjentów stosujących sulfonamidy, gdyż może spowodować inaktywację tych leków.

Leczenie Potabą powinno być przerwane w okresach niskiego poboru żywności. Pozwala to uniknąć ewentualnego rozwoju hipoglikemii. Lek Potaba należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i leczenie należy przerwać, jeśli występuje nadwrażliwość.

Wymieniono następujące działania niepożądane bez uwzględnienia częstości ich występowania:

- może wystąpić niski poziom cukru we krwi (hipoglikemia), jeśli leczenie Potabą kontynuowano w okresach niskiego spożycia żywności – objawy to głód, drżenie, uczucie nerwowości, niepokój lub dezorientacja, pocenie się, zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie, senność, trudności w mówieniu lub osłabienie;
- ryzyko niskiego poziomu cukru we krwi wzrasta, jeśli pacjenci nie przyjmują wystarczającej ilości kalorii w ciągu kilku dni. Objawy to: zimne poty, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, senność, drżenie, szybkie bicie serca, bóle głowy, omdlenia, mrowienie rąk/nóg i głód. Jeśli wystąpią takie objawy, należy szybko podnieść poziom cukru we krwi przez spożycie cukru stołowego, miodu, słodczy lub soku owocowego.;
- odnotowano zmiany w pracy wątroby, potwierdzone w badaniach krwi;
- mogą również wystąpić: niestrawność, nudności, utrata apetytu;
- poważne działania niepożądane występujące w związku z leczeniem: objawy zakażenia (np. uporczywy ból gardła, gorączka).

Bardzo ciężka reakcja alergiczna na ten lek jest rzadkością. Jednak należy wezwać lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy poważnej reakcji alergicznej, w tym: wysypka, swędzenie/obrzęk (zwłaszcza w obrębie twarzy/języka/gardła), ciężkie zawroty głowy lub kłopoty z oddychaniem.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie dotyczy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia skrzywienia przęcia, której celem było dostarczenie klinicznych wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia skrzywienia przęcia. Rekomendację oparto na systematycznym przeglądzie literatury na temat epidemiologii, diagnostyki i leczenia skrzywienia przęcia. Odnośnie leczenia wskazano, że: „jedyną opcją leczenia wrodzonego skrzywienia przęcia jest zabieg chirurgiczny. Zachowawcze leczenie choroby Peyroniego daje słabe wyniki. Farmakoterapia obejmuje doustne podawanie para-aminobenzoesu potasu, iniekcje z werapamilu, podawanie kolagenazy clostridium lub interferonu, miejscowe stosowanie żelu z werapamilem oraz stosowanie jontoforezy z werapamilem i deksametazonem. Mogą one być skuteczne u niektórych pacjentów, ale żadna z tych opcji nie jest zaleceniem stopnia A.

Analitycy Agencji odnaleźli rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia twardziny, w których nie ma rekomendacji stosowania para-aminobenzoesu potasu w leczeniu twardziny układowej.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e 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.), z uwzględnieniem raportu AOTM-BP-4353-1/2013, Potaba (potassium paminobenzoate), tabletki a 500 mg we wskazaniach: choroba Peyroniego, skleroderma, sierpień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Charakterystyka produktu leczniczego Potaba-Glenwood.
2. „Choroba Peyroniego kontrowersje, hipotezy, koncepcje leczenia” J. Darewicz. Urologia Polska 1997/50/1.