



Rekomendacja nr 49/2024

z dnia 4 czerwca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®” w zakresie leczenia szpitalnego

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocenę efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa uretroplastyki z zastosowaniem przeszczepu MukoCell oparto o wyniki jednego badania obserwacyjnego z grupą kontrolną. Dodatkowo uwzględniono wyniki opisów serii przypadków.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie zwiększenia szansy na powodzenie leczenia. W badaniu z grupą kontrolną wskaźnik powodzenia leczenia u pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki z MukoCell wyniósł 68,8% w porównaniu z 78,9% u pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej w okresie obserwacji wynoszącym 52 mies. (mediana). Podobny kierunek wnioskowania (mniej korzystne wyniki w ramieniu MukoCell) uzyskano dla odsetka pacjentów z nawrotem choroby podstawowej oraz natężenia przepływu moczu. Niemniej, analiza doniesień wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa.

Wyniki z opisów serii przypadków nie są jednoznaczne wskazując na znaczący zakres niepewności wnioskowania. Ocena efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa ograniczona jest brakiem danych o wysokiej jakości dla populacji pacjentów uwzględnionych we wniosku.

Wytyczne kliniczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU 2024) wskazują, że autologiczne przeszczepy błony śluzowej jamy ustnej wyhodowane w ramach inżynierii tkankowej nie powinny być stosowane poza badaniami klinicznymi.

W aktualnym stanie prawnym dostępna i finansowana jest m.in. procedura, opisana jako plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej. Zgodnie z danymi NFZ w 2022 roku duże otwarte zabiegi cewki moczowej zostały przeprowadzone 307-krotnie za łączną kwotę 2,1 mln zł. Szacuje się, że zakwalifikowanie ocenianego świadczenia w zakresie leczenia szpitalnego spowoduje wzrost wydatków o ok. 10 mln zł rocznie.

Prezes Agencji, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadną kwalifikację leczenia operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zwężenie cewki moczowej u mężczyzn jest częstą chorobą i dotyczy dolnego odcinka układu moczowego. Gwałtowny wzrost zachorowań obserwuje się po 55. roku życia. W zaawansowanej chorobie pojawiają się trudności z rozpoczęciem mikcji, ostatecznie dochodzi do całkowitego zatrzymania moczu.

Opcje leczenia stanowią zabieg rozszerzania cewki moczowej, wyłonienie pęcherza do obszaru nadłonowego, alternatywnie uretrotomia kroczoza, uretrotomia wewnętrzna oraz uretroplastyka zespoleniowa lub augmentacyjna. Uretroplastyka augmentacyjna wykorzystuje przeszczep, który może pochodzić z jamy ustnej, pęcherza moczowego, jelita, odbytnicy lub skóry prącia.

Roczna częstość występowania zwężeń cewki moczowej wymagających interwencji chirurgicznej wynosi w warunkach polskich około 300 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych, za alternatywną opcję terapeutyczną, dla rozpatrywanej interwencji, należy uznać uretroplastykę augmentacyjną z użyciem natywnego przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt terapii zaawansowanej MukoCell należy do kategorii produktów leczniczych inżynierii tkankowej i jest implantem składającym się z membrany kolagenowej pokrytej wyhodowanymi autologicznymi ludzkimi komórkami błony śluzowej jamy ustnej. Z uwagi na aktualny status rejestracyjny wytworzenie przeszczepu aktualnie przebiega wyłącznie w laboratorium w Niemczech (u producenta). Okres przydatności produktu wynosi 48 godzin od momentu wydania z laboratorium.

W opinii Prezesa NFZ wskazano, że w przypadku jedynego wniosku złożonego w 2023 r. o przeprowadzenie leczenia operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® (w rozpoznaniu wg ICD-10: N35.0 i N35.8 wskazanym w tym wniosku) toczy się aktualnie postępowanie wyjaśniające.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy włączono:

- 2 przeglądy systematyczne (Barbagli 2020 oraz Pastorek 2021),
- 5 publikacji opisujących 4 badania pierwotne w tym
 - jedno obserwacyjne z grupą kontrolną (Karapanos 2023b),
 - cztery serie przypadków (Karapanos 2021, Barbagli 2018, Ram-Liebig 2017, Ram-Liebig 2015).

Skuteczność

Badanie Karapanos 2023b

Analiza wykazała porównywalną skuteczność rekonstrukcji cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell w porównaniu z natywnym przeszczepem błony śluzowej jamy ustnej, mierzoną za pomocą wskaźnika powodzenia leczenia (68,8% vs 78,9%; $p=0,15$) oraz częstości występowania nawrotów zwężenia cewki moczowej (31,2% vs 21,1%; $p=0,155$).

Wyniki opisów serii przypadków

Wskaźnik powodzenia leczenia chirurgicznego, wahał się od 67,3% (Ram-Liebig 2017) do 84,2% (Barbagli 2018) natomiast nawroty zwężenia cewki moczowej występowały u 16,7% do 33,3% pacjentów poddanych przeszczepowi z wykorzystaniem technologii MukoCell w zależności od okresu obserwacji (Barbagli 2018).

Wyniki przeglądów systematycznych

Przeglądy Barbagli 2020 oraz Pastorek 2021 oceniające rekonstrukcję cewki moczowej z zastosowaniem różnych produktów inżynierii tkankowej, w tym MukoCell, w zakresie wskaźnika powodzenia leczenia raportują skuteczność z przedziału od 80,9% do 85%. Ponadto w badaniach włączonych do przeglądów autorzy podkreślali, że wyniki dotyczące powodzenia leczenia (najczęściej definiowanego jako brak nawrotów) mogą znacznie różnić się pomiędzy ośrodkami (0% do 85,7%) ze względu na ich doświadczenie w wykonywaniu tego typu zabiegów.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa przeszczepu MukoCell w porównaniu do natywnego przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej mierzony częstością odczuwania bólu w okolicy jamy ustnej (5,2% vs 34,6%) oraz zaburzeń w obrębie jamy ustnej (0 vs 30,3%).

Ograniczenia analizy

Na niepewność wnioskowania o skuteczności ma wpływ kilka czynników, które wymieniono poniżej:

- niska liczba prób klinicznych właściwych do oceny;
- heterogeniczność włączonych badań pod względem klinicznym i metodologicznym;
- brak badań randomizowanych z grupą kontrolną;
- brak szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa;
- w większości badań brak definicji ocenianych punktów końcowych;
- obecnie prowadzone jest badanie kliniczne III fazy, po którym podmiot odpowiedzialny będzie ubiegał się o dopuszczenie produktu do obrotu w procedurze centralnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

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

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz wyszukiwania wolnotekstowego nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Analiza oceny konsekwencji finansowych została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym. Dane kosztowe odzwierciedlają szacunkowe koszty poniesione przez płatnika publicznego związane z udzielaniem świadczeń. Z uwagi na aktualny status rejestracyjny technologii MukoCell w scenariuszu „nowym” przyjęto możliwość wystąpienia dwóch podwariantów. Podwariant I, w którym wytworzenie przeszczepu oraz przeprowadzenie leczenia operacyjnego będzie przeprowadzone w ośrodku niemieckim. Podwariant II, gdzie założono, że wytworzenie przeszczepu będzie mieć miejsce w laboratorium w Niemczech (u producenta), natomiast leczenie operacyjne zwężenia cewki moczowej i uzupełnienie jej przeszczepem MukoCell® zostaną wykonane w Polsce.

Roczne koszty inkrementalne wynoszą odpowiednio:

Dla podwariantu I uwzględniającego całość leczenia w Niemczech:

- o [REDAKTOWANE] w wariantcie podstawowym, [REDAKTOWANE] w wariantcie maksymalnym.

Dla podwariantu II uwzględniającego przeprowadzenie leczenia operacyjnego w Polsce:

- o [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] odpowiednio dla wariantów.

Realizacja świadczenia obejmuje okres namnażania w warunkach laboratoryjnych MukoCell, który trwa 3 tygodnie, a następnie przeszczepienie pacjentowi w ciągu maksymalnie dwóch dób.

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań ma wpływ kilka czynników, które wymieniono poniżej:

- brak możliwości zdefiniowania szczegółowych klinicznych kryteriów kwalifikacji;
- brak uwzględnienia kosztów leczenia powikłań;
- uwzględniono koszty technologii wskazane jedynie w opinii Prezesa NFZ pozyskanej w trakcie prac nad niniejszym opracowaniem, oszacowane przez jeden ośrodek;
- nie uwzględniono kosztów związanych z transportem przeszczepu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Opinie ekspertów klinicznych

Nie otrzymano żadnego dodatkowego stanowiska eksperckiego.

Uwagi do opisu świadczenia

Oceniany produkt jest aktualnie zarejestrowany wyłącznie w Niemczech na zasadzie wyjątku szpitalnego (ATMP-HE). Aby MukoCell mógł być stosowany do czasu uzyskania rejestracji centralnej EMA musiałby być przygotowywany/wytwarzany w Polsce. Ponadto wytwarzanie ATMP na zasadzie wyjątku szpitalnego wymaga zgody Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Należy także zauważyć, że prawodawstwo Unii Europejskiej wskazuje na to, że dopuszczenie do obrotu ATMP na terenie UE powinno odbywać się w ramach procedury centralnej przed EMA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 dokumentów stanowiących wytyczne lub konsensus ekspertów dotyczących postępowania w populacji mężczyzn ze zwężeniem cewki moczowej: Europejskie (EAU 2024), amerykańskie (AUA 2023), kanadyjskie (CUA 2020), brytyjskie (BAGURS 2021) wytyczne międzynarodowe (SIU/ICUD 2010).

W żadnym z analizowanych dokumentów, nie odnoszono się bezpośrednio do produktu MukoCell (EAU 2024, AUA 2023, BAGURS 2021, CUA 2020, SIU/ICUD 2010). Europejskie wytyczne wskazują, że autologiczne przeszczepy błony śluzowej jamy ustnej wyhodowane w ramach inżynierii tkankowej nie powinny być stosowane poza ramami badania klinicznego (EAU 2024).

Niektóre wytyczne wskazują, że uretroplastykę należy zaproponować pacjentom już po pierwszym nieudanym zabiegu DVIU/rozszerzania przedniej cewki moczowej (AUA 2023, CUA 2020), europejskie oraz starsze międzynarodowe wytyczne wskazują miejsce dla uretroplastyki po drugim nieudanym zabiegu DVIU/rozszerzania cewki moczowej (EAU 2024, SIU/ICUD 2010), a także u pacjentów, u których nawrót choroby nastąpił w ciągu 6 miesięcy (SIU/ICUD 2010). Ponadto wytyczne utrzymują, że uretroplastyka jest bardziej efektywna kosztowo niż powtarzane interwencje endoskopowe (BAGRUS 2021, SIU/ICUD 2010), które dodatkowo mogą nasilać proces włóknienia cewki moczowej, co w efekcie może komplikować wykonanie ostatecznej uretroplastyki (SIU/ICUD 2010).

Rekomendacje refundacyjne

Uwzględniono 2 publikacje z lat 2015–2016 dotyczące finansowania przedmiotowego świadczenia. W celu weryfikacji aktualnego statusu refundacyjnego MukoCell wykorzystano także stronę internetową publikującą niemiecką listę refundacyjną stosowaną w leczeniu szpitalnym. Finansowanie zabiegów z użyciem analizowanej technologii ma miejsce wyłącznie w Niemczech w ramach procedury wyjątku szpitalnego. Obecnie interwencja nie jest ujęta w niemieckim koszyku świadczeń gwarantowanych.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 3 kwietnia 2024 r. (znak pisma DLG.742.47.2023.MGL), odnośnie wydania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 poz. 2561 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 46/2024 z dnia 3 czerwca 2024 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2024 z dnia 3 czerwca 2024 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego;
2. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr WS.420.3.2024 „Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®- ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej”. Data ukończenia: 23.05.2024 r.