



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Leczenie operacyjne cewki moczowej
z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®
– Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia
opieki zdrowotnej**

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.420.3.2024

Data ukończenia: 23 maja 2024

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy oraz dane kosztowe.

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. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b 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.)¹⁾ i art. 35a 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.)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MukoCell GmbH.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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: osoba fizyczna.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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.)

Wykaz skrótów

AGREE	ang. <i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AMG	niemiecka ustawa o produktach leczniczych
ATMP	produkt leczniczy terapii zaawansowanej (ang. <i>advanced therapy medicinal product</i>)
ATMP-HE	produkt leczniczy terapii zaawansowanej stosowany na zasadzie tzw. wyjątku szpitalnego (ang. <i>Advanced Therapy Medicinal Products – Hospital Exemption</i>)
AUA	ang. <i>American Urological Association</i>
AUA-SS	ang. <i>American Urological Association Symptom Score</i>
BAGURS	ang. <i>British Association of Genito-Urethral Reconstructive Surgeons</i>
BIA	analiza wpływu na budżet płatnika (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CUA	ang. <i>Canadian Urological Association</i>
DVIU	uretrotomia optyczna wewnętrzna (ang. <i>direct vision internal urethrotomy</i>)
Dz.U.	Dziennik Ustaw
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i>
EBM	Medycyna oparta na faktach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EMA	Europejskiej Agencji Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPA	uretroplastyka zespoleniowa (ang. <i>excision and primary anastomosis</i>)
EUCOPE	ang. <i>The European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs</i>
EUR	Euro
Fr	ang. <i>French</i>
GIN	ang. <i>Guidelines International Network</i>
HIFU	skoncentrowane ultradźwięki o wysokiej intensywności (ang. <i>high-intensity focused ultrasound</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUD	ang. <i>International Consultation on Urological Diseases</i>
IPSS	ang. <i>International Prostate Symptom Score</i>
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
KK	Konsultant Krajowy
LS	liszaj twardzinowy (ang. <i>lichen sclerosus</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOMG	uretroplastyka augmentacyjna z użyciem natywnego przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej (ang. <i>augmentation urethroplasty using native oral mucosa graft</i>)
ntEPA	uretroplastyka zespoleniowa wykonana techniką bez nacięcia (ang. <i>transecting excision and primary anastomosis</i>)
PDE5	inhibitory fosfodiesterazy typu 5
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes and study</i>
PVR	ocena objętość zalegającego moczu po mikcji (ang. <i>post-void residua</i>)
Qmax	szczytowe natężenie przepływu moczu
ReDo	powtórny zabieg uretroplastyki
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RTG	badanie rentgenowskie (ang. <i>radioisotope thermoelectric generator</i>)
RUG	uretrografii wstecznej (ang. <i>retrograde urethrography</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

SIS	bezkomórkowy przeszczep matrycy kolagenowej syntetyzowany z jelita cienkiego świń
SIU	fr. <i>Société Internationale d'Urologie</i> (ang. <i>International Society of Urology</i>)
SR	wskaźnik powodzenia zabiegu chirurgicznego (ang. <i>success rate</i>)
SUG	sonouretrografia (ang. <i>sonourethrography</i>)
TEOMG	przeszczep błony śluzowej jamy ustnej z wykorzystaniem inżynierii tkankowej (ang. <i>tissue-engineered oral mucosa graft</i>)
TUR	przezcewkowa resekcja (ang. <i>transurethral resection</i>)
TURP	przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (ang. <i>transurethral resection of the prostate</i>)
UE	Unia Europejska
UK	ang. <i>The United Kingdom</i>
TEP	produkt leczniczy inżynierii tkankowej (ang. <i>tissue engineered product</i>)
tEPA	uretropolastyka zespoleniowa wykonana techniką z nacięciem (ang. <i>transecting excision and primary anastomosis</i>)
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Streszczenie wykonawcze	8
3. Przedmiot zlecenia	20
4. Analiza problemu decyzyjnego	22
4.1. Problem zdrowotny	22
4.2. Epidemiologia i obciążenie chorobą	25
4.3. Leczenie.....	25
4.4. Oceniana technologia medyczna	29
4.5. Wcześniejsze postępowanie administracyjne w Polsce	31
4.6. Prawne uwarunkowania w zakresie terapeutycznego wykorzystania produktu MukoCell® w Polsce	31
4.7. Wytyczne praktyki klinicznej	32
4.7.1. Metodyka	32
4.7.2. Opis	33
4.7.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej	45
4.8. Alternatywne technologie medyczne	48
4.9. Wybór populacji docelowej	49
4.10. Efekty zdrowotne	50
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	52
5.1. Metodyka	52
5.2. Charakterystyka badań włączonych	53
5.2.1. Przeglądy systematyczne	53
5.2.2. Badania pierwotne	57
5.3. Analiza skuteczności	72
5.3.1. Przeglądy systematyczne	72
5.3.2. Badania pierwotne	76
5.4. Analiza bezpieczeństwa	82
5.4.1. Przeglądy systematyczne	82
5.4.2. Badania pierwotne	82
5.5. Doniesienia konferencyjne.....	84
5.6. Badania w toku	90
5.7. Podsumowanie	91
5.8. Ograniczenia.....	97
6. Opinie ekspertów klinicznych	99
7. Przegląd rozwiązań międzynarodowych	100
8. Przegląd wytycznych refundacyjnych	101
8.1. Metodyka	101

8.2. Opis wytycznych refundacyjnych.....	101
9. Analiza ekonomiczna.....	103
9.1. Metodyka	103
9.2. Wyniki	104
10. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego.....	105
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	105
10.2. Opinia Prezesa NFZ	111
10.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	112
10.3.1. Metodyka.....	112
10.3.2. Założenia.....	113
10.3.3. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” oraz „nowy”	114
10.3.4. Wyniki analizy	116
10.3.5. Ograniczenia analizy.....	117
10.3.6. Podsumowanie.....	118
11. Podsumowanie i kluczowe wnioski	120
12. Piśmiennictwo.....	124
13. Spis tabel	127
Załączniki.....	129
Załącznik 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego MukoCell®	129
Załącznik 2. Wykaz kategorii rekomendacji wraz z siłą dowodów uwzględniony w wytycznych praktyki klinicznej.....	133
Załącznik 3. Ocena wytycznych praktyki klinicznej – AGREE II.....	137
Załącznik 4. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	139
Załącznik 5. Diagram selekcji badań pierwotnych i wtórnych.....	141
Załącznik 6. Strategie wyszukiwania badań ekonomicznych	142
Załącznik 7. Diagram selekcji badań ekonomicznych	143

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Pełna nazwa zlecenia:

Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell jako świadczenia gwarantowanego.

Tryb zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
 - usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
 - realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca:

Minister Zdrowia

2. Streszczenie wykonawcze

Cel opracowania analitycznego

Celem niniejszego opracowania AOTMiT jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® jako świadczenia gwarantowanego.

Analiza problemu decyzyjnego

Problem zdrowotny

Zwężenie cewki moczowej u mężczyzn jest częstą chorobą i dotyczy dolnego odcinka układu moczowego. Gwałtowny wzrost zachorowań obserwuje się u mężczyzn po 55. roku życia. Zapadalność w krajach rozwiniętych jest szacowana na poziomie 0,6%–1,2%, natomiast chorobowość oceniana globalnie na poziomie 229-627/100 000 mężczyzn. Proces powstawania zwężeń cewki moczowej wynika z uszkodzenia lub zniszczenia tkanki ściany cewki moczowej, co prowadzi do jej zwłóknienia i bliznowacenia podczas procesu gojenia, co w efekcie przyczynia się do ograniczenia światła cewki moczowej. Najczęstsze przyczyny zwężenia cewki moczowej u mężczyzn stanowią czynniki idiopatyczne oraz jatrogenne, następnie urazy oraz stany zapalne występujące w okolicy cewki moczowej. Głównymi objawami zwężenia cewki moczowej są przerywany lub zmniejszony strumień moczu, częste oddawanie moczu, uczucie braku całkowitego opróżnienia pęcherza moczowego. W zaawansowanej chorobie często pojawiają się trudności z rozpoczęciem mikcji, ostatecznie dochodzi do całkowitego zatrzymania moczu.

Zwężenia cewki moczowej charakteryzują się dużą częstością nawrotów, szczególnie w przypadku leczenia nieoperacyjnego. W rozpoznawaniu zwężenia cewki moczowej kluczową rolę odgrywa wywiad kliniczny, badanie fizykalne, podstawowe badania laboratoryjne (analiza moczu), uroflowmetria. Do najczęściej wykonywanych badań należą uretroskopia, retrografia wsteczna, cystouretrografia mikcyjna, USG oraz MRI w przypadku zwężeń tylnej cewki moczowej. W kontekście postępowania terapeutycznego istotne znaczenie ma klasyfikacja zwężenia cewki moczowej, która jest dokonywana na podstawie lokalizacji zwężenia. Zwężenie cewki moczowej męskiej może obejmować: zwężenia cewki moczowej przedniej (zwężenie ujścia cewki moczowej, części prąciowej oraz opuszkowej) i zwężenia cewki moczowej tylnej (zwężenie części błoniastej, sterczowej oraz szyi pęcherza moczowego). Leczenie ma na celu przywrócenie ciągłości cewki moczowej i odzyskanie jej drożności. Wybór opcji leczenia musi uwzględniać czynniki, takie jak miejsce, długość, etiologia zwężenia, a także wszelkie wcześniejsze przebyte zabiegi. Opcje leczenia stanowią zabieg rozszerzania cewki moczowej, zastosowanie cystostomii nadłonowej alternatywnie uretrotomii kroczej, zabieg uretrotomii wewnętrznej oraz uretroplastyka zespoleniowa lub augmentacyjna. Uretroplastyka augmentacyjna wykorzystuje przeszczep, który może pochodzić z jamy ustnej, pęcherza moczowego, jelita, odbytnicy lub skóry prącia, do poszerzenia zwężonego odcinka cewki moczowej. Uretroplastyka augmentacyjna z użyciem natywnego przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej (najczęściej pobierany z błony śluzowej policzka) jest standardową procedurą w przypadku przednich zwężeń cewki moczowej, jednak obarczoną ryzykiem powikłań w obrębie jamy ustnej.

Interwencja wnioskowana

Wnioskowaną interwencję stanowi produkt MukoCell®, który jest produktem leczniczym terapii zaawansowanej i należy do kategorii produktów leczniczych inżynierii tkankowej. Produkt MukoCell® został dopuszczony do obrotu w Niemczech w 2013 roku (w ramach procedury narodowej zgodnie z §4b AMG, numer pozwolenia PEI.A.11491.01.1) w populacji mężczyzn ≥ 18 roku życia ze zwężeniem cewki moczowej. Z dostępnych danych na stronach producenta wynika, że producent będzie ubiegał się o centralne dopuszczenie do obrotu na terenie UE i w tym celu prowadzi wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją III fazy (status badania: w toku).

Operacja (uretroplastyka) z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® obejmuje rekonstrukcję cewki moczowej za pomocą autologicznego przeszczepu tkankowego wyhodowanego w warunkach laboratoryjnych, który został pobrany w trakcie biopsji (fragment 0,4 x 0,8 cm) błony śluzowej jamy ustnej pacjenta. Przeszczep MukoCell® [REDACTED] w warunkach laboratoryjnych w ciągu 3 tygodni, następnie udostępniany placówce przeprowadzającej przeszczep. Okres przydatności MukoCell® zgodnie z dokumentacją producenta wynosi 48 godzin od momentu wydania przez producenta. Substytut tkanki, wyhodowany z własnych komórek pacjenta, w krótkim czasie integruje się z otaczającą tkanką i rozwija się w nową, w pełni funkcjonalną tkankę cewki moczowej. Główne zalety leczenia z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® stanowią: brak powikłań u pacjenta w okolicy jamy ustnej, brak ograniczeń dotyczących rozmiaru przeszczepu, brak reakcji immunogennych, odporność na zakażenia, stabilność mechaniczną oraz dobre dopasowanie rozmiaru i kształtu.

Wcześniejsze postępowanie administracyjne

Leczenie operacyjne zwężenia cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® nie było przedmiotem wcześniejszego postępowania administracyjnego w Polsce.

Prawne uwarunkowania

MukoCell® jest produktem leczniczym terapii zaawansowanej (ang. *Advanced Therapy Medicinal Products*, ATMP) i obecnie stosowany jest jedynie w Niemczech na zasadzie wyjątku szpitalnego.

Zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1394/2007 z 13 listopada 2007 r. ATMP wymagają uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Od zasady nakazującej uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla ATMP istnieje wyjątek. Zgodnie z art. 3 ust. 4 pkt 7 ustawy Prawo farmaceutyczne, jedną z kategorii produktów leczniczych niewymagających takiego pozwolenia są produkty lecznicze terapii zaawansowanej stosowane na zasadzie tzw. wyjątku szpitalnego (ang. *Advanced Therapy Medicinal Products – Hospital Exemption*, ATMP-HE)¹. To produkty, które są przygotowywane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w sposób niesystematyczny, zgodnie ze standardami jakości i zastosowane w ramach świadczeń szpitalnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na wyłączną odpowiedzialność lekarza w celu wykonania indywidualnie przepisanego produktu leczniczego dla danego pacjenta². W oparciu o powyższe informacje oraz mając na uwadze, że oceniana technologia medyczna jest aktualnie zarejestrowana wyłącznie w Niemczech na zasadzie wyjątku szpitalnego (ATMP-HE), aby MukoCell® mógł być stosowany w Polsce (do czasu uzyskania rejestracji centralnej EMA) musiałby być przygotowywany/wytwarzany w Polsce. Ponadto wytwarzanie ATMP na zasadzie wyjątku szpitalnego w Polsce wymaga zgody Głównego Inspektora Farmaceutycznego³. Należy także zauważyć, że prawodawstwo Unii Europejskiej wskazuje, że dopuszczenie do obrotu ATMP na terenie UE powinno odbywać się w ramach procedury centralnej przed EMA.

Wytyczne/rekomendacje kliniczne

W analizie wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących zwężenia cewki moczowej u mężczyzn uwzględniono 5 opracowań opublikowanych w latach: 2010-2024. W żadnym z analizowanych dokumentów nie odnoszono się bezpośrednio do produktu MukoCell®. Europejskie wytyczne wskazują jedynie, że autologiczne przeszczepy błony śluzowej jamy ustnej wyhodowane w ramach inżynierii tkankowej nie powinny być stosowane, poza badaniami klinicznymi (EAU 2024). Wytyczne wskazują, że:

¹ Ustawa Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. (Dz.U. 2022 poz. 2301 z późn. zm.). Pozyskano z: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/U/D20011381Lj.pdf>, dostęp z 21.03.2024 r.

² Ustawa Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. (Dz.U. 2022 poz. 2301 z późn. zm.). Pozyskano z: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/U/D20011381Lj.pdf>, dostęp z 20.03.2024 r.

³ Główny Inspektorat Farmaceutyczny. (2020). Wydanie zgody na wytwarzanie produktów leczniczych terapii zaawansowanej - wyjątków szpitalnych. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/gif/wydanie-zgody-na-wytwarzanie-produktow-leczniczych-terapii-zaawansowanej---wyjatkow-szpitalnych>, dostęp z 17.05.2024 r.

- Leczenie endoluminalne, które uwzględnia uretrotomię optyczną wewnętrzną (ang. *direct vision internal urethrotomy*; DVIU), zabieg rozszerzania cewki moczowej oraz zastosowanie cewnika nadłonowego stanowi leczenie początkowe u pacjentów, u których nastąpiło zatrzymanie moczu z powodu zwężenia cewki moczowej (EAU 2024, AUA 2023, BAGURS 2021, CUA 2020, SIU/ICUD 2010).
- Uretroplastyka jest zalecana po pierwszym nieudanym zabiegu DVIU lub zabiegu rozszerzania cewki moczowej (AUA 2023, CUA 2020), inne wytyczne wskazują na miejsce dla uretroplastyki po drugim nieudanym zabiegu endoluminalnym (EAU 2024, SIU/ICUD 2010), a także u pacjentów, u których nawrót choroby nastąpił w ciągu 6 miesięcy (SIU/ICUD 2010).
- **Zarówno europejskie, jak i amerykańskie wytyczne zgodnie uznają, że błona śluzowa jamy ustnej stanowi materiał pierwszego wyboru jako źródło pochodzenia przeszczepu do przeprowadzenia zabiegu uretroplastyki (AUA 2023, EAU 2024).** Przeszczep pochodzący z błony śluzowej języka jest wskazywany jako równoważny z pochodzącym z błony śluzowej policzka (AUA 2023). Jako materiał do przeszczepu wskazywany jest także płat powięziowo-skórny prącia, wytyczne z Wielkiej Brytanii wskazują błonę śluzową jamy ustnej (pochodzącą z policzka lub języka) jako materiał z wyboru, jeśli przeszczep z wykorzystaniem płata skóry nie jest możliwy lub przeciwwskazany (BAGURS 2021). **Wytyczne europejskie zaznaczają, że nie należy stosować autologicznych przeszczepów błony śluzowej jamy ustnej wytworzonych w ramach inżynierii tkankowej poza ramami badania klinicznego (EAU 2024).**
- W przypadku krótkich pourazowych zwężeń opuszkowych, niemal obliteracyjnych, europejskie wytyczne są zgodne, że należy zastosować uretroplastykę zespoleniową (ang. *excision and primary anastomosis*; EPA) techniką z nacięciem (ang. *transecting excision*; tEPA) (EAU 2024, BAGURS 2021), natomiast u pacjentów bez urazu zalecane opcje leczenia stanowią EPA wykonywane techniką bez przecięcia (ang. *non-transecting*; ntEPA) (EAU 2024, BAGURS 2021) lub tEPA (BAGURS 2021) oraz uretroplastyka augmentacyjna zespoleniowa w przypadku występowania krótkich niemal obliteracyjnych fragmentów w obrębie całego zwężenia cewki moczowej (EAU 2024). Wytyczne AUA także wskazują m.in. uretroplastykę w krótkich zwężeniach części opuszkowej cewki moczowej jako zalecaną opcję terapeutyczną (AUA 2023). Starsze wytyczne zalecają EPA w przypadku krótkich zwężeń opuszkowych, niezależnie od etiologii i wcześniejszego leczenia (SIU/ICUD 2010).
- Europejskie wytyczne, w przypadku długich zwężeń niekwalifikujących się do EPA, zalecają uretroplastykę augmentacyjną (EAU 2024, BAGURS 2021). Starsze wytyczne zalecają EPA w przypadku dłuższych zwężeń w proksymalnej części opuszkowej, natomiast uretroplastykę augmentacyjną zalecają w zwężeniach o długości >2cm w dystalnej części opuszkowej cewki moczowej, gdzie wykonanie EPA nie jest możliwe (SIU/ICUD 2010). Amerykańskie wytyczne wskazują uretroplastykę jako terapię pierwszego rzutu leczenia długich zwężeń opuszkowych, z uwagi na niski wskaźnik powodzenia DVIU oraz rozszerzania cewki moczowej w przypadku długich zwężeń (AUA 2023).
- W leczeniu zwężeń części prąciowo-opuszkowej cewki moczowej oraz zwężeń obejmujących całą cewkę moczową przednią należy zastosować różne techniki leczenia, jeśli jedna metoda nie jest w stanie wyleczyć całej długości zwężenia (EAU 2024, BAGURS 2021).
- W przypadku zwężenia części prąciowej cewki moczowej pacjentom należy zaproponować uretroplastykę augmentacyjną (jednoetapową lub etapową) z uwzględnieniem wcześniejszych interwencji (EAU 2024, BAGURS 2021). Nie należy proponować EPA pacjentom ze zwężeniem części prąciowej cewki moczowej (BAGURS 2021) o długości >1 cm, ze względu na ryzyko wystąpienia struny prącia (EAU 2024). Wytyczne amerykańskie zalecają uretroplastykę w przypadku zwężeń części prąciowej cewki moczowej z uwagi na

spodziewany wysoki wskaźniki nawrotów w przypadku zabiegów endoskopowych (AUA 2023).

- Wśród pacjentów z dystalnym zwężeniem cewki moczowej początkowo można zastosowywać dylatację lub meatotomię (AUA 2023, BAGURS 2021, SIU/ICUD 2010), opcję terapeutyczną stanowi otwarta meatoplastyka (EAU 2024, BAGURS 2021, SIU/ICUD 2010) lub dystalna uretroplastyka (EAU 2024, AUA 2023).
- U pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej spowodowanym urazem miednicy, opóźniona uretroplastyka powinna stanowić standardowe leczenie (BAGURS 2021, AUA 2023). Wytyczne europejskie wskazują, że w ww. populacji pacjentów, należy wykonać zabieg EPA z dostępem krocзовym w przypadku zwężeń obliteracyjnych, a także w przypadku zwężeń nieobliteracyjnych po nieudanym zabiegu endoluminalnym (EAU 2024). Ostateczna rekonstrukcja cewki moczowej powinna być planowana dopiero po ustabilizowaniu głównych urazów i bezpiecznym przygotowaniu pacjenta do zabiegu uretroplastyki (AUA 2023).
- W przypadku krótkich (<2,5 cm) zwężeń opuszkowo-błoniastych wywołanych radioterapią, opornych na leczenie endoskopowe można zastosować EPA lub uretroplastykę augmentacyjną. W przypadku długich zwężeń opuszkowo-błoniastych (>2,5 cm) wywołanych radioterapią wskazana jest wyłącznie uretroplastyka augmentacyjna (EAU 2024). Starsze wytyczne zalecają w przypadku nieudanego zabiegu EPA zwężeń opuszkowo-błoniastych ponowne wykonanie tego samego zabiegu, jeśli dostępna jest odpowiednia długość cewki opuszkowej. W przypadku braku wystarczającej długości cewki opuszkowej, alternatywą jest uretroplastyka z użyciem płata skóry prącia (SIU/ICUD 2010).
- Wśród pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej, u których zdiagnozowano liszaj twardzinowy, nie należy wykorzystywać skóry narządów płciowych do rekonstrukcji zwężenia cewki moczowej (EAU 2024, AUA 2023, BAGURS 2021, SIU/ICUD 2010). W tej populacji opcję terapeutyczną stanowi jednoetapowa uretroplastyka z przeszczepem błony śluzowej jamy ustnej. (EAU 2024, BAGURS 2021, SIU/ICUD 2010). Starsze wytyczne podkreślają, że zarówno błona śluzowa pęcherza moczowego, jak i błona śluzowa okężnicy nie są zalecane jako materiał augmentacyjny u pacjentów z potwierdzonym liszajem twardzinowym (SIU/ICUD 2010).
- Wśród pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej po nieudanym zabiegu naprawy spodziectwa nie należy stosować przeszczepów skóry prącia lub płata (EAU 2024).

Alternatywne technologie medyczne (komparatory)

Na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych *European Association of Urology* (EAU 2024) oraz *American Urological Association* (AUA 2023) dotyczących leczenia pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej, za alternatywną opcję terapeutyczną, dla rozpatrywanej metody MukoCell®, należy uznać uretroplastykę augmentacyjną z użyciem natywnego przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, 2674 i 2770 oraz z 2023 r. poz. 605, 650 i 658) w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego znajdują się następujące zabiegi rekonstrukcyjne cewki moczowej mające zastosowanie w leczeniu zwężenia cewki moczowej scharakteryzowane procedurami wg kodów ICD-9: 58.397 Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem, 58.398 Operacja zwężenia cewki i zespolenie kikutów cewki koniec do końca z dostępu nadłonowego i krocowego, 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej, 58.482 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego, 58.483 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu skóry pobranego z innej okolicy ciała, 58.46 Inna rekonstrukcja cewki.

Wybór populacji docelowej

Wskazania dla ocenianej interwencji określono zgodnie z treścią zlecenia MZ oraz na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego. Obejmują one wskazania określone w klasyfikacji ICD-10 jako:

- N35.0 – Pourazowe zwężenie cewki moczowej,
- N35.1 – Pozapalne zwężenie cewki moczowej, niesklasyfikowane gdzie indziej,
- N35.8 – Inne zwężenie cewki moczowej,
- N35.9 – Zwężenie cewki moczowej, nieokreślone.

W literaturze naukowej zidentyfikowano także doniesienia o zastosowaniu MukoCell® u pacjentów po nieudanej operacji spodziectwa oraz u pacjentów z liszajem twarżynowym. Z uwagi na ich ograniczony i wstępny charakter w analizie nie uwzględniono pacjentów z tymi wskazaniami.

W ramach prac przeprowadzono także analizę informacji dostępnych na stronie producenta MukoCell®. Wskazują one, że badania dotyczące tej technologii były prowadzone wyłącznie wśród mężczyzn, dlatego też niniejszą analizę ograniczono do tej populacji.

Oszacowanie wielkości populacji

Populację docelową oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych NFZ dotyczących świadczeń stosowanych w leczeniu operacyjnym zwężenia cewki moczowej oraz danych literaturowych. W tym celu, na podstawie danych NFZ, oszacowano liczbę pacjentów ze wskazaniami ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9, którzy w latach 2019–2023 mieli przeprowadzoną którąkolwiek z poniższych procedur wg ICD-9:

- 58.397 Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem,
- 58.398 Operacja zwężenia cewki i zespolenie kikutów cewki koniec do końca z dostępu nadłonowego i kroczonego,
- 58.46 Inna rekonstrukcja cewki,
- 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej,
- 58.482 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego,
- 58.483 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu skóry pobranego z innej okolicy ciała

W oszacowaniu populacji uwzględniono również pacjentów, u których ww. procedury zostały wykonane z powodu wystąpienia nawrotu zwężenia cewki moczowej.

Średnia roczna liczba pacjentów otrzymująca którąkolwiek z ww. procedur została oszacowana na 281 pacjentów.

Na podstawie danych literaturowych stwierdzono, że wprowadzenie przeszczepu MukoCell®, jako świadczenia gwarantowanego, do leczenia operacyjnego zwężenia cewki moczowej może być związane ze zwiększoną, w porównaniu do ww. procedur, liczbą nawrotów choroby. W związku z tym szacowana roczna liczba pacjentów może wynosić:

- W przypadku wykonania plastyki cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® wyłącznie u pacjentów, którzy poddawani byli procedurze 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej: 137 pacjentów otrzymujących MukoCell® i 169 pacjentów otrzymujących dotychczasowe pozostałe opcje leczenia,
- W przypadku założenia, że wszyscy pacjenci z analizowanymi wskazaniami, obecnie leczeni procedurami 58.397, 58.398, 58.46, 58.481, 58.482, 58.483, poddawani są leczeniu operacyjnym z przeszczepem MukoCell®: 344 pacjentów na rok.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W celu odnalezienia aktualnych danych naukowych oceniających leczenie zwężenia cewki moczowej z wykorzystaniem przeszczepu MukoCell® dokonano systematycznego przeszukania w bazach medycznych Embase, Medline *via* Ovid, oraz Cochrane w dniu 17.04.2024 r. Włączono 7 publikacji, w tym 2 przeglądy systematyczne i 5 badań pierwotnych. Dodatkowo, zidentyfikowano 10 doniesień konferencyjnych opisujących ocenianą interwencję (w tym 3 abstrakty opisujące jedno badanie pełnotekstowe), których opis stanowi materiał dodatkowy dla analizy. Przeszukano bazy badań w toku i odnaleziono jedno trwające badanie z randomizacją III fazy (brak szczegółowych informacji na jakim etapie znajduje się badanie).

Liczebność populacji we włączonych publikacjach była zróżnicowana i wynosiła w badaniach włączonych do przeglądów systematycznych: 1-99 pacjentów oraz w badaniach pierwotnych: 21-99 pacjentów.

Odnaleziono wyłącznie jedno badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, pozostałe badania to serie przypadków na niewielkiej populacji. Analizowany materiał dowodowy ogranicza wyciąganie wniosków na populację generalną. Ponadto należy podkreślić, że producent MukoCell® prowadzi wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją III fazy, na podstawie którego będzie ubiegał się o centralne dopuszczenie do obrotu na terenie UE. Jednakże brak jest informacji o planowanej dacie zakończenia badania. Ponadto należy mieć na uwadze, że jest to aktualnie jedyne badanie randomizowane dotyczące ocenianej technologii MukoCell®.

Do interpretacji wyników należy podchodzić z dużą ostrożnością, a zaufanie do wyników osiągniętych w badaniach jest niskie z uwagi na brak grupy porównawczej, a także brak szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa oraz jedno badanie z najdłuższym okresem obserwacji wynoszącym 52 miesiące (najkrótszy okres obserwacji: 12,1 mies.) oraz brak badania z randomizacją, tym samym nowe badania (np. wyniki RCT III fazy, które jest w toku) mogą zmienić wnioskowanie z dotychczas odnalezionych badań.

A. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (Barbagli 2020, Pastorek 2021), w których populację stanowili pacjenci ze zwężeniem cewki moczowej lub spodziectwem/nieudaną operacją spodziectwa, u których wykonano rekonstrukcję cewki moczowej (uretroplastykę) z zastosowaniem produktów inżynierii tkankowej, w tym MukoCell®. Pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik **powodzenia leczenia chirurgicznego**, którego wyniki przedstawiono poniżej.

- Autologiczny przeszczep komórek błony śluzowej jamy ustnej MukoCell®: odsetek pacjentów, u których osiągnięto powodzenie leczenia po przeszczepie MukoCell® raportowano w dwóch przeglądach, łącznie w 3 badaniach. Odsetek pacjentów, u których odnotowano powodzenie leczenia chirurgicznego wynosił **od 80,9%** po 18 mies. obserwacji (Ram-Liebig 2015), **84,2%** po 55 mies. obserwacji (Barbagli 2018) **do 85%** po 24 mies. obserwacji (Ram-Liebig 2017). Jednak odsetek pacjentów, u których osiągnięto powodzenie po leczeniu chirurgicznym był zróżnicowany w zależności od ośrodka (0%-85,7%, Ram-Liebig 2017).
- Autologiczny przeszczep komórek błony śluzowej jamy ustnej (inny niż MukoCell®):
 - **0%** (N=5) powodzenie leczenia: u żadnego pacjenta ze zwężeniem przedniej cewki moczowej związanym z liszajem twardzinowym narządów płciowych nie osiągnięto powodzenia leczenia w 33,6-miesięcznym okresie obserwacji (Bhargava 2008, przeglądy: Barbagli 2020, Pastorek 2018).
 - **100%** (N=15) powodzenie leczenia u pacjentów, u których wykonano przeszczep komórek błony śluzowej jamy ustnej w porównaniu z 66% (N=15) pacjentów, u których wykonano przeszczep bezkomórkowej matrycy z pęcherza moczowego

w średnim okresie obserwacji wynoszącym 25 miesięcy (El-Kassaby 2008, przegląd Pastorek 2021).

- Autologiczny przeszczep komórek błony śluzowej dróg moczowych: **100%** pacjentów poddanych tej metodzie osiągnęło powodzenie leczenia w 5 badaniach (Raya-Rivera 2011, Romagnoli 1990, Romagnoli 1993, Fossum 2012, Fossum 2007).
- Przeszczep biologicznie obojętnej matrycy kolagenowej z tkanki podśluzowej pęcherza: **86%** (El-Kassaby, 37 mies.) – **100%** pacjentów (Atala 1999, 22 mies.) osiągnęło powodzenie leczenia.
- Bezkomórkowa łata/plaster osierdzia bydłęcego: uzyskano powodzenie leczenia u **88,9%** pacjentów ze zwężeniem długiego odcinka przedniej cewki moczowej w średnim 8-miesięcznym okresie obserwacji (Mandal 2020).

B. BADANIA PIERWOTNE

Odnaleziono 5 publikacji pełnotekstowych (Karapanos 2023b, Karapanos 2021, Barbagli 2018, Ram-Liebig 2017, Ram-Liebig 2015), opisujących 4 badania. Wyniki jednego z badań zostały przedstawione w 2 pełnotekstowych publikacjach (Karapanos 2023b, Karapanos 2021) oraz w trzech abstraktach konferencyjnych (Karapanos 2023a, Karapanos 2020, Karapanos 2019) uwzględniających różne okresy obserwacji (zakres: 12,1–53,5 mies.)

Głównymi punktami końcowymi w analizowanych badaniach były: wskaźnik powodzenia leczenia, nawrót zwężeń cewki moczowej oraz zmiana szczytowego natężenia przepływu moczu. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.

Powodzenie leczenia

- W badaniu z gr. kontrolną wskaźnik powodzenia leczenia w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki z MukoCell® wynosił **68,8%** w porównaniu z **78,9%** w gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej w okresie obserwacji wynoszącym 52 mies. (mediana), jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p=0,155$) (Karapanos 2023b).
- W badaniach typu seria przypadków wskaźnik powodzenia leczenia chirurgicznego po zabiegu uretroplastyki z MukoCell® wśród pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej wahał się od **67,3%** (Ram-Liebig 2017) do **84,2%** (Barbagli 2018).

Nawrót zwężeń cewki moczowej

- W badaniu z grupą kontrolną nieco częściej występowały nawroty (**31,2%**) w grupie pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki z MukoCell® w porównaniu z gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (**21,1%**) jednakże różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (Karapanos 2023b).
- W badaniach typu seria przypadków odsetek nawrotów wystąpił u **33,3%** pacjentów po 3 mies., **16,7%** po 6 i 10 mies. oraz **33,3%**, po 12 mies. (Barbagli 2018) oraz po 18 mies. u **19%** (Ram-Liebig 2015).

Szczytowe natężenie przepływu moczu

- Zarówno w grupie leczonej MukoCell®, jak i grupie poddanej natywnemu przeszczepowi błony śluzowej jamy ustnej odnotowano poprawę (wzrost) szczytowego natężenia przepływu moczu po operacji w porównaniu do wyników przed operacją. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy ($p=0,363$) w medianie wzrostu natężenia szczytowego przepływu moczu po operacji pomiędzy grupami (wzrost o 14,1 ml/s vs 15,7 ml/s, Karapanos 2023b).
- W badaniach typu seria przypadków również odnotowano średni wzrost szczytowego natężenia przepływu moczu po operacji w porównaniu do wyników przed operacji (od 14,7 ml/s, Barbagli 2018 do 20,1 ml/s; Ram-Liebig 2015).

Profil bezpieczeństwa

- Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane w związku z wykonaniem zabiegu uretroplastyki z MukoCell®. W badaniu z grupą kontrolną (Karapanos 2023b) zdarzenia niepożądane odnotowano częściej w grupie pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej w porównaniu z gr. pacjentów, u których wykonano uretroplastykę z MukoCell®.

C. DONIESIENIA KONFERENCYJNE

Włączono 7 doniesień konferencyjnych. Należy mieć jednak na uwadze, że wyniki z badań dostępnych jedynie w formie abstraktów konferencyjnych są ograniczone i wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest wysoką niepewnością z uwagi na brak szczegółowo opisanej metodologii, charakterystyki pacjentów oraz wyników.

Nawrót zwiężenia cewki wystąpił u **8,4% – 20%** pacjentów, w zależności od badania. Autorzy abstraktów konferencyjnych wskazywali, że wyniki badań są obiecujące/zadowolające zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa (w większości badań nie zaobserwowano powikłań w miejscu pobrania materiału ani związanych z plastyką cewki moczowej), jednakże wskazywano, że niezbędne są badania wysokiej jakości z grupą kontrolną, na większej populacji i w dłuższym horyzoncie czasowym.

Opinie ekspertów klinicznych

Wystosowano formularze do 5 ekspertów z dziedziny urologii, w tym do Konsultanta Krajowego (prof. dr hab. n. med. Tomasz Szydełko). Do dnia 23.05.2024 r. nie otrzymano stanowiska eksperckiego od żadnego z ekspertów, do których wystosowano prośbę.

Przegląd rozwiązań międzynarodowych

W wyniku wyszukiwania nie udało się zidentyfikować dokumentów/stron internetowych, które wskazywałyby na stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jako świadczenia gwarantowanego w jakimkolwiek kraju.

Przegląd wytycznych refundacyjnych

W opracowaniu ujęto łącznie 2 publikacje dotyczące finansowania przedmiotowego świadczenia. W celu weryfikacji aktualnego statusu refundacyjnego technologii MukoCell® wykorzystano, także stronę internetową publikującą niemiecką listę refundacyjną stosowaną w leczeniu szpitalnym.

Zidentyfikowane źródła wskazują na finansowanie zabiegów z użyciem analizowanej technologii wyłącznie w Niemczech w ramach procedury wyjątku szpitalnego. Przeszczep MukoCell® został wprowadzony i zatwierdzony w Niemczech w 2013 roku w ramach procedury narodowej dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Obecnie interwencja nie jest ujęta w niemieckim koszyku świadczeń gwarantowanych. Podmiot odpowiedzialny planuje uzyskać dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (w procedurze centralnej przed EMA), przy czym warunkiem jego uzyskania jest przeprowadzenie badania klinicznego III fazy z randomizacją (aktualny status badania: w toku).

Analiza ekonomiczna

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz wyszukiwania wolnotekstowego nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych dla technologii MukoCell®.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie ze stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia z dnia 05.06.2023 r. (pismo znak: DLG.742.47.2023.MG) leczenia operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® nie można uznać za świadczenie gwarantowane w Polsce w ramach świadczeń scharakteryzowanych procedurami medycznymi ujętymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (t.j. Dz.U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.).

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (t.j. Dz.U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.) wymienia następujące świadczenia scharakteryzowane procedurami medycznymi zgodnie z klasyfikacją ICD-9, finansowane ze środków publicznych, które stanowią obecne postępowanie w analizowanym problemie zdrowotnych. Spośród nich do zabiegów rekonstrukcyjnych cewki moczowej mających zastosowanie w leczeniu zwężenia cewki moczowej należą: 58.397 Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem, 58.398 Operacja zwężenia cewki i zespolenie kikutów cewki koniec do końca z dostępu nadłonowego i kroczonego, 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej, 58.482 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego, 58.483 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu skóry pobranego z innej okolicy ciała oraz 58.46 Inna rekonstrukcja cewki. Zgodnie z zarządzeniem nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne ww. procedury medyczne zostały ujęte w ramach Jednorodnej Grupy Pacjentów (JGP) L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej.

Spośród wymienionych procedur w okresie od 2019 do I. półrocza 2023 r. najczęściej wykonywanym zabiegiem rekonstrukcyjnym wykorzystywanym w leczeniu zwężenia cewki moczowej była procedura 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej (477 procedur) oraz 58.46 Inna rekonstrukcja cewki (444 procedury), natomiast najrzadziej wykonywano procedurę 58.482 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego (2 procedury). We wskazanych latach liczba pacjentów, u których przeprowadzono jakkolwiek z wymienionych procedur wynosiła od 187 w 2020 r. do 295 w 2019 r.

Liczba rozliczonych produktów jednostkowych 5.51.01.0011052 (produktu dla grupy JGP L52) w latach 2019–2022 wynosiła od 193 w 2020 r. do 311 w 2019 r. Analiza danych sprawozdawczych NFZ wykazała coroczny wzrost średniej wartości rozliczonych świadczeń w ramach jednej hospitalizacji, podczas której sprawozdano produkt jednostkowy 5.51.01.0011052 w okresie od 2019 do połowy 2023 r. W 2019 r. średnia wartość rozliczonych świadczeń wynosiła 4 684,01 zł, natomiast w 2023 r. 7 714,65 zł.

Opinia Prezesa NFZ

Zgodnie z opinią Prezesa NFZ w latach 2019–2023 Prezes NFZ nie wydał żadnej decyzji administracyjnej kierującej do przeprowadzenia poza granicami kraju świadczenia będącego przedmiotem zlecenia AOTMiT i nie poniósł żadnych kosztów związanych z finansowaniem świadczeń będących przedmiotem zlecenia. W przypadku jedyne 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 w Centrali NFZ postępowanie wyjaśniające.

Ośrodek zagraniczny wycenił koszt wytworzenia autologicznego przeszczepu MukoCell® na [REDAKTOWANE] oraz koszt leczenia operacyjnego wycięcia zwężenia cewki moczowej i uzupełnienie jej przeszczepem MukoCell® na [REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, że placówka zagraniczna, w której miało zostać przeprowadzone ww. leczenie zrezygnowała ze stosowania metody MukoCell® przy przeprowadzaniu operacji rekonstrukcyjnych

zwężonego odcinka cewki moczowej. nie Prezes NFZ przedstawił opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Opracowana analiza wpływu na budżet płatnika publicznego stanowi oszacowanie przewidywanych skutków finansowych (BIA) wprowadzenia proponowanych zmian do rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. Analizowane świadczenie tj.: Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®, nie jest finansowane ze środków NFZ. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2025–2027). W jej ramach porównano scenariusz „istniejący” zakładający brak finansowania przedmiotowego świadczenia oraz stosowanie u pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej aktualnie dostępnych świadczeń gwarantowanych oraz scenariusz „nowy” zakładający objęcie finansowaniem przedmiotowego świadczenia (i jego zastosowanie w wariantcie podstawowym u części pacjentów, a wariantcie maksymalnym w całej populacji uwzględnionej w analizie). Ponadto, z uwagi na potencjalne możliwości zastosowania przeszczepu MukoCell® w Polsce, w ramach każdego z wariantów scenariusza „nowego” uwzględniono 2 podwarianty: I – zarówno leczenie operacyjnej zwężenia cewki moczowej, jak i przygotowanie przeszczepu MukoCell® jest prowadzone w Niemczech oraz II – leczenie operacyjnej zwężenia cewki moczowej jest prowadzone w Polsce, w Niemczech wykonywane jest jedynie przygotowanie przeszczepu MukoCell®. Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski z przeprowadzonej analizy:

- Szacowana liczba pacjentów w analizowanych wskazaniach w ramach scenariusza „istniejącego” wynosi 281 pacjentów w każdym roku analizy (łącznie 843 pacjentów), natomiast w ramach scenariusza „nowego”:
 - w wariantcie podstawowym: 306 pacjentów w każdym roku analizy (w tym: 137 pacjentów otrzymujących przeszczep MukoCell® i 169 pacjentów otrzymujących aktualnie dostępne świadczenia gwarantowane), łącznie 918 pacjentów,
 - w wariantcie maksymalnym: 344 pacjentów otrzymujących przeszczep MukoCell® w każdym roku analizy, łącznie 1 032 pacjentów.
- **Objęcie finansowaniem przedmiotowego świadczenia wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego i maksymalnego.**
- Koszty inkrementalne wariantu podstawowego wynoszą odpowiednio:
 - dla podwariantu I uwzględniającego całość leczenia MukoCell® prowadzonego w Niemczech:
 - 1. rok: ██████████
 - 2. rok: ██████████
 - 3. rok: ██████████
 - dla podwariantu II uwzględniającego przeprowadzenie leczenia operacyjnego z wykorzystaniem MukoCell® w Polsce:
 - 1. rok: ██████████
 - 2. rok: ██████████
 - 3. rok: ██████████
- Koszty inkrementalne wariantu maksymalnego wynoszą odpowiednio:
 - dla podwariantu I uwzględniającego całość leczenia MukoCell® prowadzonego w Niemczech:
 - 1. rok: ██████████
 - 2. rok: ██████████

- 3. rok: [REDACTED]
- dla podwariantu II uwzględniającego przeprowadzenie leczenia operacyjnego z wykorzystaniem MukoCell® w Polsce:
 - 1. rok: [REDACTED]
 - 2. rok: [REDACTED]
 - 3. rok: [REDACTED]
- Porównanie kosztów inkrementalnych dla podwariantów I i II scenariusza „nowego” wskazuje na to, że wykonanie zabiegu operacyjnego zwężenia cewki moczowej w Polsce z przygotowaniem przeszczepu MukoCell® w Niemczech (w porównaniu z przeprowadzeniem całego leczenia w Niemczech) wiąże się z mniejszym wzrostem wydatków w każdym roku analizy (względem scenariusza „istniejącego”).
- Na możliwość realizacji świadczenia może wpływać kilka ściśle powiązanych etapów, m.in. okres przygotowywania w warunkach laboratoryjnych MukoCell®, który trwa 3 tygodnie. Okres przydatności wytworzonego materiału wynosi 48 godzin od momentu wydania go placówce przeprowadzającej przeszczep.

Podsumowanie i kluczowe wnioski

- MukoCell® jest produktem leczniczym terapii zaawansowanej, aktualnie jest zarejestrowany i dostępny wyłącznie w Niemczech na zasadzie wyjątku szpitalnego (ATMP-HE) od 2013 r. Aktualnie rekonstrukcja cewki moczowej z wykorzystaniem przeszczepu MukoCell® jest wykonywana w 8 ośrodkach w Niemczech. Producent będzie ubiegał się o centralne dopuszczenie do obrotu na terenie UE i w tym celu prowadzi wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją III fazy (status badania: w toku).
- Zgodnie z polskim prawem, aby produkt MukoCell® mógł być stosowany w Polsce ramach ATMP-HE (do czasu uzyskania rejestracji centralnej EMA) musiałby być przygotowywany w Polsce. Na możliwość realizacji świadczenia może wpływać okres przydatności wytworzonego materiału, który wynosi 48 godzin od momentu wydania go placówce przeprowadzającej przeszczep.
- Odnaleziono wyłącznie jedno badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, pozostałe badania to serie przypadków na niewielkiej populacji. Analizowany materiał dowodowy ogranicza wyciąganie wniosków na populację generalną z uwagi na niepewność wyników pochodzących z badań niskiej jakości.
- Z uwagi na aktualny status rejestracyjny technologii MukoCell® oraz ograniczony okres przydatności przeszczepu MukoCell® rozważono dwa podwarianty. W pierwszym, wytworzenie przeszczepu wraz z operacją wszczepienia MukoCell® będzie przebiegać w ośrodku/ośrodkach w Niemczech, natomiast w drugim wytworzenie przeszczepu MukoCell® będzie przebiegać w laboratorium w Niemczech (u producenta), natomiast leczenie operacyjne zostanie wykonane w Polsce. W zależności od przyjętego powyżej założenia w wariantie podstawowym, w którym część pacjentów otrzymuje leczenie MukoCell®, a część dotychczas dostępne opcje leczenia, koszty inkrementalne mogą się wahać od [REDACTED] rocznie, gdy leczenie w całości jest przeprowadzane w Niemczech do [REDACTED] rocznie, gdy leczenie operacyjne jest przeprowadzane w Polsce, a przeszczep MukoCell® jest przygotowywany w Niemczech. W wariantie maksymalnym, w którym wszyscy pacjenci poddawani są leczeniu z przeszczepem MukoCell® koszty inkrementalne mogą wynosić od [REDACTED] (leczenie operacyjne w Polsce) do [REDACTED] rocznie (leczenie operacyjne w Niemczech).
- Z uwagi na brak możliwości określenia szczegółowych kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia ocenianym produktem MukoCell® (m.in. brak danych dotyczących skuteczności przeszczepu MukoCell® w zależności od liczby przebytych zabiegów operacyjnych)

oszacowanie populacji oparto na liczbie leczonych mężczyzn z rozpoznaniem wg ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9 procedurami związanymi z leczeniem operacyjnym.

3. Przedmiot zlecenia

Przedmiotem niniejszego opracowania analitycznego jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej **Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®** jako świadczenia gwarantowanego.

Cele szczegółowe obejmują analizę, dostępnych dowodów naukowych oraz opinii ekspertów w przedmiotowym zakresie.

Informacje podstawowe

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	MukoCell® Jedno opakowanie zawiera implant składający się z membrany wykonanej [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] o wymiarach 2,8 cm x 3,8 cm pokryty hodowanymi autologicznymi ludzkimi komórkami błony śluzowej jamy ustnej ([REDAKTOWANE]).
Substancja czynna	Autologiczne ludzkie komórki błony śluzowej jamy ustnej
Wskazania do stosowania	Leczenie zwężeń cewki moczowej. Stosowanie jest ograniczone do pacjentów płci męskiej w wieku ≥ 18 lat.
Droga podania	Do implantacji autologicznej
Mechanizm działania	Okres przydatności wynosi 48 godzin od dopuszczenia przez producenta. Po upływie terminu przydatności leku nie można już stosować.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Dopuszczenie krajowe: Niemcy zgodnie z §4b AMG (niemieckiej ustawy o lekach) o numerze pozwolenia PEI.A.11491.01.1
Data dopuszczenia do obrotu	Nie zarejestrowany przez EMA (trwa badanie III fazy)
Podmiot odpowiedzialny	MukoCell GmbH BioMedizinzentrum Dortmund, Niemcy

[Opracowanie własne AOTMiT]

Historia korespondencji i spotkań z MZ

Podstawę podjęcia prac nad raportem stanowi zlecenie Ministra Zdrowia (pismo znak: DLG.742.47.2023.MGL z dnia 3 kwietnia 2024 r.) w którym na podstawie art. 31 c pkt 1, w związku z art. 31 n pkt 1 lit a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2022 r., poz. 2561) Minister Zdrowia zleca wydanie rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej **Leczenia operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®** jako świadczenia gwarantowanego.

Ponadto w związku z niejednoznacznymi opiniami ekspertów w dziedzinie urologii, nie można uznać, czy wyżej wymieniony zabieg operacyjny może zostać sfinansowany ze środków publicznych, gdyż żadna z procedur znajdujących się w wykazie świadczeń gwarantowanych rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.), związanych z leczeniem operacyjnym cewki moczowej, nie została przez nich wskazana jako tożsama z rodzajem terapii wymienionej wyżej.

Pierwotny termin realizacji przedmiotowego zlecenia został wskazany na dzień 17 maja 2024 r. Zgodnie z pismem (znak pisma: DLG.742.47.2023.MGL) otrzymanym od Ministerstwa Zdrowia w dniu 19 kwietnia 2024 r., jako odpowiedź na pismo z dnia 15 kwietnia 2024 r. (znak pisma: WS.420.3.2024.ZZK.MKo) w którym AOTMiT zwróciła się do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację nowego terminu realizacji zlecenia, Minister Zdrowia wyraził zgodę na przedłużenie terminu do 29 maja 2024 r.

Szczegółowe informacje dotyczące korespondencji z interesariuszami przedstawiono w tabeli poniżej.

Historia korespondencji oraz spotkań z interesariuszami

Data	Przedmiot korespondencji
Spotkania i korespondencja z interesariuszami	
03.04.2024	W zleceniu Ministra Zdrowia (znak pisma: DLG.742.47.2023.MGL) na podstawie art. 31 c pkt 1, w związku z art. 31 n pkt 1 lit a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze

Data	Przedmiot korespondencji
	<p>środków publicznych (Dz.U. z 2022r., poz. 2561)), dotyczącym wydania rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Leczenia operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® jako świadczenia gwarantowanego, wskazano, że w związku z niejednoznacznymi opiniami ekspertów w dziedzinie urologii, nie można uznać, czy wyżej wymieniony zabieg operacyjny może zostać sfinansowany ze środków publicznych, gdyż żadna z procedur znajdujących się w wykazie świadczeń gwarantowanych rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.), związanych z leczeniem operacyjnym cewki moczowej, nie została przez nich wskazana jako tożsama z rodzajem terapii wymienionej na wstępie. Jednakże z opinii tych jasno wynika, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych, leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® jest leczeniem bezpiecznym i skutecznym.</p> <p>W załączeniu do pisma została przekazana korespondencja z Narodowym Funduszem Zdrowia, a także opinie Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii oraz Prezesa Polskiego Towarzystwa Urologicznego.</p> <p>W załączeniu do zlecenia Ministra Zdrowia przesłano korespondencję obejmującą pisma dotyczące opinii, czy oceniana procedura wypełnia wymogi procedury 8.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej lub innych znajdujących się obecnie w koszyku świadczeń gwarantowanych (w kolejności chronologicznej):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 01.06.2023 r.: Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii prof. dr hab. n. med. Tomasza Szydełki do Ministerstwa Zdrowia (w odpowiedzi na pismo przesłane przez Ministerstwo Zdrowia, (znak pisma: DLG.742.47.2023.MG), 2) 05.06.2023 r.: Ministerstwa Zdrowia do Narodowego Funduszu Zdrowia (znak pisma: DLG.742.47.2023.MG), 3) 02.07.2023 r.: Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii prof. dr hab. n. med. Tomasza Szydełki do Ministerstwa Zdrowia, 4) 20.07.2023 r.: Narodowego Funduszu Zdrowia do Ministerstwa Zdrowia (znak sprawy: DWM-WLG.487.3.149.2022 2023.228687.AUO), 5) 16.10.2023 r.: Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii prof. dr hab. n. med. Tomasza Szydełki do Ministerstwa Zdrowia (w odpowiedzi na pismo przesłane przez NFZ (znak pisma: DWM-WLG.487.3.149.2022 2023.309690.JUST), 6) 24.11.2023 r.: ██████████ do Narodowego Funduszu Zdrowia (w odpowiedzi na pytanie przesłane przez NFZ (znak sprawy: DWM-WLG.487.3.149.2022 2023.332721.JUST), 7) 07.12.2023 r.: Narodowego Funduszu Zdrowia do Ministerstwa Zdrowia (znak sprawy: DWM-WLG.487.3.149.2022 2023.382770.JUST). <p>Szczegółowe informacje wynikające z dołączonej korespondencji przedstawiono w rozdziale 10.1</p>
16.04.2024	AOTMiT, pismem do Centrali NFZ (znak pisma: WS.420.3.2024.ZZK.RR) na podstawie art. 31c ust. 3 pkt. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), przesłał prośbę o przedstawienie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych – zgodnie z art. 31a ust. 1 pkt. 7 ustawy wraz z podaniem metodyki tych oszacowań. Ponadto AOTMiT zwrócił się z prośbą o udostępnienie danych za lata 2019–2023 (z podziałem na lata) dotyczących wniosków pacjentów na leczenie za granicą (w tym liczba odmów) w celu udzielenia świadczeń będących przedmiotem zlecenia oraz ich kosztów.
26.04.2024	Otrzymano odpowiedź Prezesa NFZ (znak sprawy: NFZ-DWM-WLG.4701.3.2024 2024.142211.JUST) na pismo przesłane w dniu 16.04.2024 przez AOTMiT (znak pisma: WS.420.3.2024.ZZK.RR).
29.04.2024-30.04.2024	AOTMiT skierował do podmiotu odpowiedzialnego (MukoCell GmbH, Niemcy) prośbę o potwierdzenie, że metoda MukoCell® jest nadal wykonywana w Niemczech oraz o potwierdzenie statusu randomizowanego badania klinicznego oceniającego MukoCell® (EudraCT 2018-003532-71). AOTMiT zwrócił się również z prośbą o doprecyzowanie populacji rejestracyjnej, liczby ośrodków w Niemczech, w których jest wykonywany przeszczep metodą MukoCell®, charakterystyki produktu leczniczego oraz doprecyzowania wskazania w kontekście populacji pacjentów ze spodnictwem. Otrzymano odpowiedzi na zadane pytania od podmiotu odpowiedzialnego oraz otrzymano dokumentację.
19.04.2024	AOTMiT przesłał formularze opinii do 5 ekspertów z dziedziny urologii: prof. dr hab. n. med. Tomasza Szydełki, ██████████ z prośbą o przygotowanie i przedstawienie opinii w przedmiotowym temacie. Do dnia 23.05.2024 r., pomimo ponownienia próśb, nie otrzymano odpowiedzi.

4. Analiza problemu decyzyjnego

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: N35.0 – Pourazowe zwężenie cewki moczowej

ICD-10 N35.1 – Pozapalne zwężenie cewki moczowej, niesklasyfikowane gdzie indziej

ICD-10 N35.8 – Inne zwężenie cewki moczowej

ICD-10 N35.9 – Zwężenie cewki moczowej, nieokreślone

Zwężenie cewki moczowej (ang. *urethral stricture*) u mężczyzn jest częstą chorobą i dotyczy dolnego odcinka układu moczowego. Jest definiowane jako krótkie zwężenie dystalne w ujściu cewki moczowej, bez zajęcia dołu łódkowatego. U mężczyzn, zwężenie cewki moczowej odnoszące się do zwężonego odcinka przedniej cewki moczowej zachodzi z powodu procesu zwłóknienia i bliznowacenia błony śluzowej cewki moczowej i otaczającej tkanki gąbczastej tzw. zwłóknienie gąbczaste (ang. *spongiofibrosis*). U mężczyzn w tylnej cewce moczowej rozciągającej się od szyi pęcherza moczowego do cewki błonistej, nie ma tkanki gąbczastej, w tym miejscu preferowane jest określenie zwężenia – stenoza (ang. *stenosis*). Większość zwężeń cewki moczowej u mężczyzn występuje w cewce moczowej przedniej (92%)^{4,5}.

Etiologia i patogenez

Etiologię zwężeń cewki moczowej dzieli się na 4 główne grupy: idiopatyczne, jatrogenne, zapalne i urazowe, przy czym najczęstsze są idiopatyczne (33%) i jatrogenne (33%). Następne w kolejności są przyczyny urazowe (19%) i zapalne (15%)⁶. Do głównych czynników wywołujących zwężenia cewki moczowej u mężczyzn należą:

- Idiopatyczne,
- Jatrogenne uszkodzenie cewki moczowej:
 - cewnikowanie,
 - przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (ang. *transurethral resection of the prostate*; TURP),
 - radykalna prostatektomia,
 - radioterapia raka prostaty,
 - leczenie ablacyjne,
- Zakażenie przenoszone drogą płciową,
- Stan zapalny (liszaj twardzinowy),
- Zewnętrzny uraz cewki moczowej
 - urazy cewki moczowej po złamaniu miednicy (ang. *pelvic fracture urethral injuries*) zazwyczaj powodują uszkodzenia tylnej cewki moczowej,
 - urazy w okolicy krocza powodują uszkodzenie przedniej cewki moczowej tj. części opuszkowej i prąciowej,
- Nieudana operacja korekcji spodziectwa (ang. *failed hypospadias*)
- Wady wrodzone,

⁴ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

⁵ Abbasi, B., Shaw, N. M., Lui, J. L., Li, K. D., Sudhakar, A., Low, P., Hakam, N., Nabavizadeh, B., & Breyer, B. N. (2022). *Posterior urethral stenosis: a comparative review of the guidelines*. *World journal of urology*, 40(11), 2591–2600. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04131-y>.

⁶ Abdeen, B.M., Leslie, S.W., Badreldin, A.M. *Urethral Strictures*. (2023). Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564297/>, dostęp z 08.05.2024 r.

- Rak prostaty⁷.

Każde zwężenie cewki moczowej wynika z uszkodzenia jej nabłonka lub, leżącego poniżej, ciała gąbczastego, co ostatecznie powoduje zwłóknienie podczas procesu gojenia. Zmiany patologiczne związane ze zwężeniami powodują, że normalny pseudostratyfikowany nabłonek kolumnowy zostaje zastąpiony metaplazją płaskonabłonkową. Niewielkie pęknięcia w tej metaplastycznej tkance powodują wynacznienie moczu, co wywołuje reakcję zwłóknienia w obrębie części gąbczastej cewki moczowej. W momencie urazu zwłóknienie to może przebiegać bezobjawowo; jednak z czasem proces zwłóknienia może powodować dalsze zwężenie światła cewki moczowej, powodując objawowe utrudnienie oddawania moczu⁸.

Zwężenie tylnej cewki moczowej często wynikają z przyczyn jatrogennych, zwłaszcza w wyniku leczenia łagodnego przerostu gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hypertrophy*) i raka prostaty.

Klasyfikacja

Klasyfikacja zwężenia cewki moczowej jest dokonywana na podstawie lokalizacji zwężenia, co ma istotne znaczenie w kontekście postępowania terapeutycznego. Anatomicznie męska cewka moczowa dzieli się na:

- **Cewkę moczową przednią** (otoczoną tkanką gąbczastą) zbudowaną z ujścia cewki moczowej (ang. *urethral meatus*), części prąciowej cewki moczowej (ang. *penile urethra*) i części opuszkowej cewki moczowej (ang. *bulbar urethra*),
- **Cewkę moczową tylną** zbudowaną z trzech różnych fragmentów tj. błoniastej cewki moczowej (ang. *membranous urethra*), części sterczowej cewki moczowej (ang. *prostatic urethra*) i szyi pęcherza moczowego (ang. *bladder neck*).

Klasyfikacja zwężenia cewki moczowej wg lokalizacji, zgodnie z wytycznymi *European Association of Urology (EAU) 2024*, obejmuje następujące obszary:

- Cewka moczowa przednia:
 - zwężenia ujścia cewki moczowej (ang. *meatal strictures*),
 - zwężenia części prąciowej cewki moczowej (ang. *penile strictures*),
 - zwężenia opuszkowej cewki moczowej (ang. *bulbar strictures*),
- Cewka moczowa tylna:
 - zwężenie części błoniastej cewki moczowej (ang. *membranous urethral strictures*),
 - zwężenie części sterczowej cewki moczowej (ang. *prostatic urethral stricture*),
 - zwężenie szyi pęcherza moczowego (ang. *bladder neck stenosis*).

Klasyfikację zwężenia cewki moczowej według stopnia jej zwężenia, zgodnie z wytycznymi EAU, przedstawiono w tabeli poniżej⁹.

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia zwężenia cewki moczowej wg EAU

Kategoria	Opis	Światło cewki moczowej (French [Fr.]*)	Stopień
0	Normalna cewka moczowa w badaniu obrazowym	-	-
1	Subkliniczne zwężenie	Zwężenie cewki moczowej, jednak ≥ 16 Fr	Niski
2	Zwężenie niskiego stopnia	11-15 Fr	
3	Zwężenie wysokiego stopnia lub znaczące zwężenie przepływu	4-10 Fr	Wysoki

⁷ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.*

⁸ Hampson, L. A., McAninch, J. W., & Breyer, B. N. (2014). *Male urethral strictures and their management. Nature reviews. Urology, 11(1), 43–50. https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.275.*

⁹ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.*

Kategoria	Opis	Światło cewki moczowej (French [Fr.])*	Stopień
4	Zwężenia niemal obliteracyjne	1-3 Fr	
5	Zwężenia obliteracyjne	Brak światła cewki moczowej	

* Rozmiar French cewki moczowej jest określany przez pomnożenie średnicy cewnika (podanej w mm) przez cyfrę 3.

[Opracowanie własne AOTMiT]

Rozpoznanie

Kompleksowa ocena diagnostyczna zwężenia cewki moczowej obejmuje wywiad kliniczny, badanie fizykalne oraz następujące badania: analizę moczu (+/- posiew), uroflowmetrię, ocenę pozostałości po oddaniu moczu (ang. *post-void residual*), radiografię i endoskopię.

Wykonanie uroflowmetrii pozwala na ocenę tempa przepływu moczu, jego objętości oraz czasu, jaki zajmuje opróżnienie pęcherza. W procesie diagnostycznym użyteczne jest także wykonanie następujących badań:

- Uretrografii wstecznej (ang. *retrograde urethrography*; RUG) – w celu określenia lokalizacji i długości zwężenia, co ma istotne znaczenie w planowaniu optymalnego leczenia,
- RUG w połączeniu z cystourethrografią w celu oceny zwężeń (niemal) obliteracyjnych i urazów cewki moczowej spowodowanych złamaniem miednicy (ang. *pelvic fracture urethral injuries*),
- Cystouretroskopii – jako uzupełnienia obrazowania, jeśli wymagane są dodatkowe informacje. Cystouretroskopia jest szczególnie pomocna w diagnozowaniu proksymalnych zwężeń opuszkowo-błoniastych (ang. *bulbomembranous strictures*), które mogą zostać przeoczone podczas RUG,
- Ultrasonografii (ang. *ultrasonography*; USG) cewki moczowej lub sonourethrografii (ang. *sonourethrography* SUG), które zapewniają nieinwazyjną trójwymiarową ocenę zwężenia cewki moczowej przedniej, w tym lokalizację zwężenia, długość i stopień związanego z nim zwłóknienia gąbczastego,
- Rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*; MRI) jako badanie pomocnicze w przypadku zwężeń tylnej cewki moczowej^{10,11}.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

U większości pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej występują przewlekłe objawy utrudniające oddawanie moczu, takie jak zmniejszony strumień moczu i niepełne opróżnianie pęcherza. Oprócz zmniejszonej siły strumienia moczu, u pacjentów występują również nawracające infekcje dróg moczowych, rozpylanie moczu, bolesne oddawanie moczu lub zmniejszona siła ejakulatu podczas orgazmu, co powoduje dysfunkcje seksualne¹².

Zwężenia cewki moczowej charakteryzują się dużą częstością nawrotów, szczególnie w przypadku leczenia nieoperacyjnego. Nielezione zwężenie cewki moczowej może powodować niektóre z następujących powikłań: ostre zatrzymanie moczu, obustronny refluks pęcherzowo-moczowodowy, uchyłek pęcherza moczowego, zaburzenie erekcji, skrzywienie lub skrócenie prącia, nawracające zapalenia pęcherza moczowego, dysfunkcja oddawania moczu, odpływ pęcherzowo-moczowodowy lub przetoka cewkowo-skórna¹³.

¹⁰ Peterson, A., Richie, J.P., Chen, W. (2023). *Strictures of the adult male urethra*. Pozyskano z: <https://www.uptodate.com/contents/strictures-of-the-adult-male-urethra>, dostęp z 20.04.2024 r.

¹¹ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

¹² Peterson, A., Richie, J.P., Chen, W. (2023). *Strictures of the adult male urethra*. Pozyskano z: <https://www.uptodate.com/contents/strictures-of-the-adult-male-urethra>, dostęp z 20.04.2024 r.

¹³ Abdeen, B.M., Leslie, S.W., Badreldin, A.M. *Urethral Strictures*. (2023). Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564297/>, dostęp z 08.05.2024 r.

4.2. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Szacuje się, że zapadalność (ang. *incidence*) na zwężenia cewki moczowej u mężczyzn w krajach rozwiniętych wynosi 0,6%–1,2%¹⁴. U mężczyzn gwałtowny wzrost zapadalności (ang. *incidence*) obserwuje się po 55. roku życia¹⁵. W Stanach Zjednoczonych dane pochodzące z *Medicare* i *Medicaid* z 2001 r. potwierdziły zwiększoną zapadalność na zwężenie cewki moczowej u mężczyzn wieku <65 lat wynoszącą 5,8/100 000 w porównaniu do mężczyzn w wieku >65 lat, wśród których wynosiła 9,0/100 000 mężczyzn¹⁶. W Stanach Zjednoczonych szacowany roczny wskaźnik zapadalności wynosi 0,9%¹⁷.

Tym samym chorobowość (ang. *prevalence*) związaną ze zwężeniem cewki moczowej wzrasta wraz z wiekiem^{18,19}. W Wielkiej Brytanii, chorobowość wzrasta od około 20/100 000 mężczyzn w wieku 55 lat do ponad 100/100 000 wśród mężczyzn w wieku powyżej 65 lat^{20,21}. W Stanach Zjednoczonych zwężenia cewki moczowej są powszechne, a chorobowość wynosi około 200/100 000 u młodszych mężczyzn i ponad 600/100 000 u mężczyzn w wieku powyżej 65 lat²². Szacuje się, że na całym świecie częstość występowania zwężeń cewki moczowej u mężczyzn wynosi 229-627/100 000 mężczyzn²³.

4.3. Leczenie

Rozpoczęcie leczenia pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej jest wskazane w momencie wystąpienia uciążliwych objawów podczas oddawaniu moczu, w ostrym zatrzymaniu moczu, kamicy pęcherza moczowego, znaczącego zaleganie moczu po mikcji lub nawracających infekcji dróg moczowych. Pacjenci bezobjawowi mogą nie wymagać leczenia, ale powinni być obserwowani klinicznie, ponieważ zwężenia mogą postępować i/lub nasilać długotrwałe powikłania²⁴.

Opcje leczenia zwężenia cewki moczowej obejmują:

- Leczenie zachowawcze obejmujące procedury polegające na odprowadzaniu moczu tj. cystostomię nadłonową (ang. *suprapubic cystostomy*) oraz uretrostomię kroczoową (ang. *perineal urethroscopy*),

¹⁴ Mershon, J. P., & Baradaran, N. (2021). Recurrent Anterior Urethral Stricture: Challenges and Solutions. *Research and reports in urology*, 13, 237–249. <https://doi.org/10.2147/RRU.S198792>.

¹⁵ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

¹⁶ Mundy A. R. (2005). Anastomotic urethroplasty. *BJU international*, 96(6), 921–944. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05774.x>.

¹⁷ Abdeen, B.M., Leslie, S.W., Badreldin, A.M. Urethral Strictures. (2023). Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564297/>, dostęp z 08.05.2024 r.

¹⁸ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

¹⁹ Bugeja, S., Payne, S.R., Eardley, I., Mundy, A.R. (2021). The standard for the management of male urethral strictures in the UK: a consensus document. *Journal of Clinical Urology*, 14(1):10-20. doi:10.1177/2051415820933504.

²⁰ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

²¹ Alwaal, A., Blaschko, S. D., McAninch, J. W., & Breyer, B. N. (2014). Epidemiology of urethral strictures. *Translational andrology and urology*, 3(2), 209–213. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.04.07>.

²² Abdeen, B.M., Leslie, S.W., Badreldin, A.M. Urethral Strictures. (2023). Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564297/>, dostęp z 08.05.2024 r.

²³ Abdeen, B.M., Leslie, S.W., Badreldin, A.M. Urethral Strictures. (2023). Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564297/>, dostęp z 08.05.2024 r.

²⁴ Peterson, A., Richie, J.P., Chen, W. (2023). Strictures of the adult male urethra. Pozyskano z: <https://www.uptodate.com/contents/strictures-of-the-adult-male-urethra>, dostęp z 20.04.2024 r.

- Leczenie inwazyjne, w tym:
 - minimalnie inwazyjne terapie endoskopowe tj. rozszerzenie/dylatację cewki moczowej (ang. *urethral dilatation*), uretrotomię wewnętrzną (ang. *internal urethrotomy*),
 - chirurgiczne rekonstrukcje cewki moczowej – urethroplastykę (ang. *urethroplasty*).

Żadna pojedyncza procedura nie jest odpowiednia do leczenia wszystkich zwężeń, a w przypadku ich nawrotu u tego samego pacjenta można zastosować wiele technik^{25,26}.

Leczenie zachowawcze

Cystostomia nadłonowa

U pacjentów, którzy z medycznego punktu widzenia nie kwalifikują się do inwazyjnych zabiegów chirurgicznych, należy rozważyć zastosowanie cewnika nadłonowego (ang. *suprapubic catheter*). Jego długotrwałe stosowanie jest wskazane u pacjentów ze zwężeniem opuszkowo-błoniastym i/lub niskim poziomem sprawności fizycznej. Jednak zastosowanie cewnika jest obciążone ryzykiem nawracających infekcji dróg moczowych.

Uretrostomia kroczoza

Alternatywnym rozwiązaniem dla stałego cewnika nadłonowego (zwłaszcza wśród starszych mężczyzn) jest odprowadzenie moczu za pomocą uretrostomii kroczozej, która polega na wykonaniu otworu w kroczu (pomiędzy moszną a odbytem), poprzez który aplikowany jest specjalny cewnik. Uretrostomia kroczoza jest wskazana w przypadku pacjentów z rozległymi lub nawracającymi zwężeniami przedniej cewki moczowej oraz z licznymi chorobami współistniejącymi^{27,28}.

Leczenie inwazyjne

Podejście do inwazyjnego leczenia chorych ze zwężeniem cewki moczowej zależy od liczby występujących objawów oraz długości, lokalizacji, ciężkości i etiologii występującego zwężenia cewki moczowej. Zidentyfikowano następujące metody inwazyjne stosowane w leczeniu zwężenia cewki moczowej u mężczyzn w zależności od lokalizacji zwężenia:

Endoluminalne leczenie zwężeń cewki moczowej przedniej

Uretrotomia optyczna wewnętrzna (ang. *direct vision internal urethrotomy*; DVIU) stanowi leczenie pierwszego rzutu w terapii nieobliteracyjnych zwężeń cewki moczowej przedniej²⁹. Polega na rozcięciu zwężonego odcinka cewki moczowej do głębokości zdrowych tkanek pod bezpośrednią kontrolą endoskopową. Najlepsze wskaźniki drożności (ang. *potency rate*) w przypadku DVIU odnotowano wśród nieleczonych pacjentów z pojedynczym, krótkim (maks. 2 cm) zwężeniem opuszkowym cewki moczowej. DVIU ma niską skuteczność w przypadku zwężeń części prąciowej cewki moczowej i zwężeń występujących na długich odcinkach. Wskaźnik nawrotów jest wysoki i może osiągnąć 65% w ciągu 3 lat. Do najczęstszych powikłań tej procedury należą zaburzenia erekcji (5%), a następnie nietrzymanie moczu (4%), wynaczynienie (3%), zakażenie układu moczowego (2%) i krwimocz (2%)³⁰.

²⁵ Peterson, A., Richie, J.P., Chen, W. (2023). *Strictures of the adult male urethra*. Pozyskano z: <https://www.uptodate.com/contents/strictures-of-the-adult-male-urethra>, dostęp z 20.04.2024 r.

²⁶ Abdeen, B.M., Leslie, S.W., Badreldin, A.M. *Urethral Strictures*. (2023). Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564297/>, dostęp z 20.04.2024 r.

²⁷ Peterson, A., Richie, J.P., Chen, W. (2023). *Strictures of the adult male urethra*. Pozyskano z: <https://www.uptodate.com/contents/strictures-of-the-adult-male-urethra>, dostęp z 20.04.2024 r.

²⁸ Abdeen, B.M., Leslie, S.W., Badreldin, A.M. *Urethral Strictures*. (2023). Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564297/>, dostęp z 20.04.2024 r.

²⁹ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

³⁰ Abdeen, B.M., Leslie, S.W., Badreldin, A.M. *Urethral Strictures*. (2023). Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564297/>, dostęp z 20.04.2024 r.

Pojedyncze rozszerzenie/dylatacja cewki moczowej (ang. *single urethral dilatation*) również stanowi leczenie pierwszego rzutu w zwężeniach cewki moczowej. W przypadku dylatacji miejsce zwężenia jest rozciągane, a blizny są przerywane, w przeciwieństwie do DVIU, gdzie zwężenie jest nacinane. Dostępne dane wskazują na brak różnic między dylatacją a DIVU w zakresie wyników dotyczących wskaźnika drożności. Podobnie jak w przypadku DVIU, najlepsze wskaźniki drożności odnotowano u nieleczonych pacjentów z pojedynczym, krótkim (maks. 2 cm) zwężeniem opuszkowym cewki moczowej. Wadą dylatacji jest jej niska skuteczność w przypadku zwężeń części prąciowej cewki moczowej i zwężeń występujących na długich odcinkach³¹.

Po zabiegu rozszerzenia cewki moczowej i DVIU należy zastosować profilaktyczną antybiotykoterapię. Strategia zapobiegająca nawrotom choroby po pierwotnym zabiegu rozszerzenia cewki moczowej/DVIU obejmuje okresowe samodzielne rozszerzanie cewki moczowej (ang. *intermittent self-dilatation*) czyli proces regularnego rozciągania cewki moczowej w celu zmniejszenia ryzyka jej zwężenia. Okresowe samodzielne rozszerzanie polega na wprowadzeniu nawilżonego cewnika (rurki) do cewki moczowej, aby zapobiec jej zwężeniu. Samodzielne rozszerzanie cewki moczowej zmniejsza prawdopodobieństwo nawrotu, ale kosztem pogorszenia jakości życia pacjentów. Kortykosteroidy podawane do wnętrza cewki moczowej (maść nakładana na urządzenie samodzielnie rozszerzające) opóźniają czas do nawrotu. Śródcewkowe iniekcje sterydami oraz mitomycyną C, stanowią opcję leczenia w celu zmniejszenia nawrotów, jednak wymagają dalszych badań. W przypadku zwężeń opuszkowych, założenie tymczasowego stentu (ang. *temporary stent*) także stanowi opcję zapobiegającą nawrotom. Natomiast zastosowanie stentów w części prąciowej cewki moczowej jest związane z wyższym wskaźnikiem nawrotów. U pacjentów po pierwotnym zabiegu rozszerzenia cewki moczowej i DVIU, w celu zmniejszenia bliznowacenia, stosowana jest dylatacja balonowa cewki moczowej powlekana paklitaksemem (ang. *paclitaxel-coated balloon dilatation*; DCBD)³².

Endoluminalne leczenie zwężeń tylnej cewki moczowej niezwiązanych z urazem

U pacjentów z nieobliteracyjnym zwężeniem szyi pęcherza moczowego po zastosowaniu radioterapii należy rozważyć leczenie endoluminalne w celu ustabilizowania drożności. U pacjentów ze zwężeniem szyi pęcherza moczowego spowodowanym radykalną prostatektomią początkowe leczenie powinno polegać m.in. na dylatacji; nawracające zwężenie można leczyć za pomocą powtórnych interwencji przezcewkowych. U tych samych pacjentów z obliteracyjnym zwężeniem endoluminalne leczenie nie jest zalecane. Nie zaleca się także dylatacji nieobliteracyjnego zwężenia szyi pęcherza moczowego z powodu operacji łagodnego przerostu gruczołu krokowego. Podobnie u pacjentów z obliteracyjnym zwężeniem szyi pęcherza moczowego i części sterczowej tylnej cewki moczowej po zastosowaniu radioterapii nie są wskazane zabiegi endoluminalne i wczesne otwarte leczenie rekonstrukcyjne lub zabiegi mające na celu odprowadzenie moczu.^{33,34}

Uretroplastyka

Chirurgiczna rekonstrukcja cewki moczowej – uretroplastyka, obejmuje różne stopnie nacięcia lub wycięcia zwężenia z lub bez jego powiększenia przy użyciu płata lub przeszczepu tkanki autologicznej. W przypadku długich zwężeń (>2 cm), niedrożnego światła cewki moczowej lub zwężeń obejmujących tylną cewkę moczową, rekonstrukcja cewki moczowej zapewnia lepsze efekty w porównaniu

³¹ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

³² Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

³³ Abbasi, B., Shaw, N. M., Lui, J. L., Li, K. D., Sudhakar, A., Low, P., Hakam, N., Nabavizadeh, B., & Breyer, B. N. (2022). *Posterior urethral stenosis: a comparative review of the guidelines*. *World journal of urology*, 40(11), 2591–2600. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04131-y>.

³⁴ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

z uretrotomią. Wybór techniki chirurgicznej opiera się na długości zwężenia i anatomicznym odcinku cewki moczowej, który jest dotknięty chorobą³⁵. Wyróżnia się następujące metody uretroplastyki:

Uretroplastyka zespoleniowa (ang. *excision and primary anastomosis*; EPA) polega na wycięciu i pierwotnym zespoleniu cewki moczowej. Technika ta jest najbardziej odpowiednia, gdy zwężenie jest krótkie (<2 cm) i zlokalizowane w części opuszkowej cewki moczowej. Po zespoleniu cewki moczowej zakładany jest cewnik Foleya, który pozostaje w cewce od 2 do 3 tygodni. Procedura ta nie jest odpowiednia w przypadku dłuższych zwężeń ani tych zlokalizowanych w części prąciowej cewki moczowej³⁶. Jedną z technik wykonywania EPA jest wycięcie bez przecięcia (ang. *non-transecting*; ntEPA), która pozwala osiągnąć efekt analogiczny do wycięcia zwężenia z nacięciem tEPA (ang. *transecting excision*; tEPA), jednak bez powikłań związanych z przecięciem. Technika tEPA polega na przecięciu całkowitym tkanki gąbczastej natomiast ntEPA polega na nacięciu zwężenia grzbietowo z zachowaniem brzusznej części tkanki gąbczastej³⁷.

Uretroplastyka augmentacyjna zespoleniowa (ang. *excisional augmented anastomotic urethroplasty*) polega na augmentacji, czyli poszerzeniu zwężonego odcinka cewki moczowej wolnym przeszczepem płata, który może pochodzić z jamy ustnej, pęcherza moczowego, jelita lub odbytnicy oraz skóry. Uretroplastyka augmentacyjna z użyciem natywnego przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej (ang. *augmentation urethroplasty using native oral mucosa graft*; NOMG) jest standardową procedurą w przypadku przednich zwężeń cewki moczowej. Tkankę przeszczepianą pozyskuje się najczęściej z błony śluzowej policzka, a następnie z błony śluzowej języka. Z uwagi na większe ryzyko powikłań zwykle unika się przeszczepiania błony śluzowej warg³⁸. Pobranie NOMG jest prostą procedurą wykonywaną rutynowo przez urologów rekonstrukcyjnych, literatura jednak wskazuje na znaczny odsetek wczesnych i długoterminowych powikłań, do których należy: ból, przykurcz rany prowadzący do sztywności jamy ustnej i ograniczeń w możliwości otwieraniu ust, infekcje, zaburzenia czucia poprzez podrażnienie lub ucisk nerwów czuciowych i policzkowych oraz zmiany w wydzielaniu śliny, co prowadzi do trwałego upośledzenia funkcji podczas mówienia i jedzenia, drętwienie okołoustne oraz możliwość uszkodzenia przewodu Stensena podczas pobierania^{39,40}. Powodami, dla których błona śluzowa jamy ustnej jest zalecana jako materiał do przeszczepu są: brak owłosienia i przystosowanie do wilgotnych warunków, względna łatwość pobierania i dobre właściwości chwytnie, gruby nabłonek i cienka tkanka właściwa sprzyjające wczesnej inokulacji i zapewniające odporność na infekcje, w tym także infekcje spowodowane liszajem twardziniowym⁴¹.

Wybrana technika chirurgiczna zależy od dotkniętego odcinka cewki moczowej i długości zwężenia⁴². Istnieją różne techniki pobierania przeszczepów błony śluzowej policzka z zamknięciem miejsca pobrania lub pozostawieniem go otwartego do wygojenia. Obie techniki mają podobne wyniki w zakresie

³⁵ Peterson, A., Richie, J.P., Chen, W. (2023). *Strictures of the adult male urethra*. Pozyskano z: <https://www.uptodate.com/contents/strictures-of-the-adult-male-urethra>, dostęp z 20.04.2024 r.

³⁶ Abdeen, B.M., Leslie, S.W., Badreldin, A.M. *Urethral Strictures*. (2023). Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564297/>, dostęp z 20.04.2024 r.

³⁷ Waterloos, M., Verla, W., Oosterlinck, W., François, P., & Lumen, N. (2018). *Excision and Primary Anastomosis for Short Bulbar Strictures: Is It Safe to Change from the Transecting towards the Nontransecting Technique?*. *BioMed research international*, 2018, 3050537. <https://doi.org/10.1155/2018/3050537>.

³⁸ Karapanos, L., Knorr, V., Halbe, L., Schmutz, M., Ergashev, B., & Heidenreich, A. (2023). *Comparison of oral morbidity and mid-term efficacy of anterior urethroplasty using an autologous tissue-engineered graft (MukoCell®) versus native oral mucosa graft*. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*, 30(11), 1000–1007. <https://doi.org/10.1111/iju.15247>.

³⁹ Barbagli, G., Fossati, N., Sansalone, S., Larcher, A., Romano, G., Dell'Acqua, V., Guazzoni, G., & Lazzeri, M. (2014). *Prediction of early and late complications after oral mucosal graft harvesting: multivariable analysis from a cohort of 553 consecutive patients*. *The Journal of urology*, 191(3), 688–693. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.09.006>.

⁴⁰ Bugeja, S., Payne, S.R., Eardley, I., Mundy, A.R. (2021). *The standard for the management of male urethral strictures in the UK: a consensus document*. *Journal of Clinical Urology*, 14(1):10-20. doi:10.1177/2051415820933504.

⁴¹ Bugeja, S., Payne, S.R., Eardley, I., Mundy, A.R. (2021). *The standard for the management of male urethral strictures in the UK: a consensus document*. *Journal of Clinical Urology*, 14(1):10-20. doi:10.1177/2051415820933504.

⁴² Peterson, A., Richie, J.P., Chen, W. (2023). *Strictures of the adult male urethra*. Pozyskano z: <https://www.uptodate.com/contents/strictures-of-the-adult-male-urethra>, dostęp z 20.04.2024 r.

bólu i ogólnej funkcjonalności, a także wskaźników powikłań. Randomizowane, kontrolowane badanie porównujące obie techniki wykazało negatywny wpływ wielkości pobranego przeszczepu na występowanie powikłań w jamie ustnej⁴³.

Źródłem materiału do przeszczepu mogą być także tkanki zlokalizowane poza jamą ustną. Należą do nich:

- Skóra prącia lub moszny – mniej pożądana ze względu na wskaźnik niepowodzeń przeszczepu wynoszący od 20% do 30%,
- Błona śluzowa pęcherza moczowego – jej pobranie wymaga laparotomii i dłuższej rekonwalescencji,
- Odbytница, pęcherz moczowy, uda lub z okolicy zausznej – ich zastosowanie powinno być zarezerwowane dla przypadków, w których bardziej optymalne tkanki nie są dostępne do rekonstrukcji, co zdarza się rzadko⁴⁴.

W razie potrzeby zabiegi naprawcze są wykonywane wieloetapowo (ang. *multi-staged urethroplasty*) ze względu na występujące przykurcze przeszczepu, które po pierwszym etapie odnotowuje się u ok. 20% pacjentów⁴⁵. Etapowa urethroplastyka augmentacyjna jest preferowana u mężczyzn z bardziej złożonym zwężeniem cewki moczowej tj., poddawanych wielokrotnym interwencjom w przeszłości oraz z niekorzystnymi wynikami klinicznymi tj., znacznym zwłóknieniem gąbczastym, bliznowaceniem wymagającym wycięcia lub zniszczenia tkanki ściany cewki moczowej. W przypadku braku tych czynników możliwe jest zastosowanie metody jednoetapowej (ang. *single-stage urethroplasty*)⁴⁶.

Etapowa rekonstrukcja chirurgiczna zazwyczaj stosowana jest w przypadku nieudanej operacji spodziectwa. W pierwszym etapie wcześniej zrekonstruowana cewka moczowa jest wycinana i zastępowana przeszczepem błony śluzowej policzka, który jest zszywany z ciałami jamistymi w celu skonstruowania cewki moczowej. W ciągu sześciu miesięcy do roku, po zagojeniu rany, przeszczep jest kanalizowany w drugiej operacji w celu utworzenia nowej cewki moczowej⁴⁷.

4.4. Oceniana technologia medyczna

MukoCell® jest produktem należącym do tzw. produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ang. *advanced therapy medicinal products*, ATMP) stosowanym u ludzi i opartym na komórkach, tkankach lub modyfikacjach genów. Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), MukoCell® należy do jednego z trzech głównych typów ATMP tj. do kategorii produktów leczniczych inżynierii tkankowej (ang. *tissue engineered product*, TEP) – leczenie poprzez naprawę, regenerację lub wymianę ludzkich tkanek na komórki, które zostały uprzednio zmodyfikowane⁴⁸.

⁴³ Soave, A., Dahlem, R., Pinnschmidt, H. O., Rink, M., Langetepe, J., Engel, O., Kluth, L. A., Loechelt, B., Reiss, P., Ahyai, S. A., & Fisch, M. (2018). Substitution Urethroplasty with Closure Versus Nonclosure of the Buccal Mucosa Graft Harvest Site: A Randomized Controlled Trial with a Detailed Analysis of Oral Pain and Morbidity. *European urology*, 73(6), 910–922. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.014>.

⁴⁴ Peterson, A., Richie, J.P., Chen, W. (2023). Strictures of the adult male urethra. Pozyskano z: <https://www.uptodate.com/contents/strictures-of-the-adult-male-urethra>, dostęp z 20.04.2024 r.

⁴⁵ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

⁴⁶ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

⁴⁷ Peterson, A., Richie, J.P., Chen, W. (2023). Strictures of the adult male urethra. Pozyskano z: <https://www.uptodate.com/contents/strictures-of-the-adult-male-urethra>, dostęp z 20.04.2024 r.

⁴⁸ Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków. Pozyskano z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>, dostęp z 15.04.2024 r.

Wskazanie do stosowania przeszczepu MukoCell® zamieszczone na stronie producenta obejmuje leczenie zwężeń cewki moczowej i spodziectwa⁴⁹. Jednakże aktualna dokumentacja otrzymana od producenta wskazuje, że dopuszczenie krajowe (w Niemczech) dotyczy wyłącznie mężczyzn w wieku ≥ 18 lat, z uwagi na znacznie częstsze występowanie zwężenia cewki moczowej u dorosłych mężczyzn.

Przeszczep MukoCell® błony śluzowej jamy ustnej z wykorzystaniem inżynierii tkankowej (ang. *tissue-engineered oral mucosa graft*, TEOMG) został wprowadzony i zatwierdzony w Niemczech w 2013 roku w ramach procedury narodowej zgodnie z §4b AMG⁵⁰, numer pozwolenia PEI.A.11491.01.1^{51,52,53}.

Z dostępnych danych na stronach producenta wynika, że producent będzie ubiegał się o centralne dopuszczenie do obrotu na terenie UE i w tym celu prowadzi wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją III fazy (status badania: w toku)⁵⁴.

Okres przydatności MukoCell® zgodnie z dokumentacją producenta wynosi 48 godzin od momentu wydania przez producenta. Może być stosowany wyłącznie w sposób celowany i musi być stosowany w Republice Federalnej Niemiec (produkt leczniczy terapii zaawansowanej do stosowania zgodnie z sekcją 4b AMG).

Leczenie operacyjne zwężenia cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® jest procedurą medyczną polegającą na wykonaniu rekonstrukcji cewki moczowej za pomocą wyhodowanego w warunkach laboratoryjnych autologicznego przeszczepu tkankowego pobranego w trakcie biopsji z błony śluzowej jamy ustnej pacjenta. Zgodnie z informacją producenta, aby uzyskać przeszczep, potrzebny jest niewielki fragment tkanki jamy ustnej (0,4 x 0,8 cm), możliwy do pobrania w znieczuleniu miejscowym w warunkach ambulatoryjnych. Przeszczep MukoCell® jest namnażany [REDACTED] w ciągu 3 tygodni, następnie udostępniany placówce przeprowadzającej przeszczep. Substytut tkanki, wyhodowany z własnych komórek pacjenta, w krótkim czasie integruje się z otaczającą tkanką i rozwija się w nową, w pełni funkcjonalną tkankę cewki moczowej. W zależności od długości zwężenia cewki moczowej pacjenta, w ciągu 3 tygodni można wykonać dowolną liczbę przeszczepów MukoCell®. Producent deklaruje, że technika chirurgiczna z wykorzystaniem przeszczepu MukoCell® jest analogiczna do konwencjonalnej rekonstrukcji cewki moczowej⁵⁵.

Główną zaletą leczenia zwężenia cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® jest brak konieczności pobierania dużych powierzchni błony śluzowej jamy ustnej, co zapobiega występowaniu powikłań w okolicy jamy ustnej u pacjenta, tj. bólu, krwawienia, parestezji, przykurczy, deformacji jamy ustnej, trudności w jedzeniu, piciu, mówieniu oraz ciągłego ślinienia się. Ponadto MukoCell® jako produkt leczniczy inżynierii tkankowej może być wytwarzany bez ograniczeń dotyczących jego rozmiaru, co zapewnia lepsze dopasowanie przeszczepu do rekonstruowanego zwężenia cewki moczowej. Po przeszczepie u pacjenta rozwija się w pełni funkcjonalna tkanka cewki moczowej. Przeszczep wykonany z własnych komórek pacjenta zapewnia brak reakcji immunogennych, zapewnia odporność na zakażenia, stabilność mechaniczną oraz dobre dopasowanie rozmiaru i kształtu. Ponadto zastosowanie autologicznego przeszczepu MukoCell® skraca czas operacji, a tym samym czas,

⁴⁹ Strona internetowa MukoCell®. Pozyskano z: <https://mukocell.com/en/182-mukocell-gmbh-receives-authorisation-for-national-distribution-of-mukocell-in-germany/>, dostęp z 15.04.2024 r.

⁵⁰ Arzneimittelgesetz, niemiecka ustawa o lekach.

⁵¹ Ram-Liebig, G., Bednarz, J., Stuerzebecher, B., Fahlenkamp, D., Barbagli, G., Romano, G., Balsmeyer, U., Spiegeler, M. E., Liebig, S., & Knispel, H. (2015). Regulatory challenges for autologous tissue engineered products on their way from bench to bedside in Europe. *Advanced drug delivery reviews*, 82-83, 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.11.009>.

⁵² Strona internetowa MukoCell®. Pozyskano z: <https://mukocell.com/en/182-mukocell-gmbh-receives-authorisation-for-national-distribution-of-mukocell-in-germany/>, dostęp z 15.04.2024 r.

⁵³ Strona internetowa CORDIS EU. Pozyskano z: <https://cordis.europa.eu/article/id/435703-artificial-tissue-replacement-for-the-treatment-of-urethra-narrowing>, dostęp z 15.04.2024 r.

⁵⁴ Strona internetowa EU Clinical Trials Register. Pozyskano z: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003532-71/DE>, dostęp z 15.04.2024 r.

⁵⁵ Strona internetowa MukoCell®. Pozyskano z: <https://mukocell.com/en/product/>, dostęp z 15.04.2024 r.

w którym pacjent jest poddawany znieczuleniu, a także skraca czas pobytu w szpitalu⁵⁶. Szczegółowe informacje dotyczące produktu MukoCell® zamieszczono w załączniku 1.

4.5. Wcześniejsze postępowanie administracyjne w Polsce

Leczenie operacyjne zwężenia cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® nie było przedmiotem wcześniejszego postępowania administracyjnego w Polsce.

4.6. Prawne uwarunkowania w zakresie terapeutycznego wykorzystania produktu MukoCell® w Polsce

Zgodnie z przedstawionymi w rozdziale 4.4 informacjami MukoCell® jest produktem leczniczym terapii zaawansowanej (ATMP) i obecnie stosowany jest jedynie w Niemczech na zasadzie wyjątku szpitalnego.

Zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1394/2007 z 13 listopada 2007 r. produkty lecznicze terapii zaawansowanej wymagają uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wskazuje się przy tym, że pozwolenie powinno być wydawane przez Europejską Agencję Leków w scentralizowanej procedurze „w celu przezwyciężenia niedostatku odpowiednich kompetencji we Wspólnocie, zapewnienia wysokiego poziomu naukowej oceny tych produktów we Wspólnocie, utrzymania zaufania pacjentów i pracowników służby zdrowia do tej oceny oraz ułatwienia tym innowacyjnym technologiom dostępu do rynku Wspólnoty”⁵⁷.

Od zasady nakazującej uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla ATMP istnieje wyjątek. Zgodnie z art. 3 ust. 4 pkt 7 ustawy Prawo farmaceutyczne jedną z kategorii produktów leczniczych nie wymagających takiego pozwolenia są produkty lecznicze terapii zaawansowanej stosowane na zasadzie tzw. wyjątku szpitalnego (ang. *Advanced Therapy Medicinal Products – Hospital Exemption*, ATMP-HE)⁵⁸. Definiuje się je zgodnie z art. 2 pkt 33b ustawy Prawo farmaceutyczne jako produkty lecznicze terapii zaawansowanej, w rozumieniu art. 2 ust. 1 lit. a rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r., które **są przygotowywane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w sposób niesystematyczny, zgodnie ze standardami jakości i zastosowane w ramach świadczeń szpitalnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej** na wyłączną odpowiedzialność lekarza w celu wykonania indywidualnie przepisanego produktu leczniczego dla danego pacjenta⁵⁹.

Analizując możliwość zastosowania produktu MukoCell® w Polsce, należy także zwrócić uwagę na kwestię nieuzasadnionego stosowania ATMP na zasadzie wyjątku szpitalnego. Na problem ten zwraca uwagę szereg instytucji zajmujących się zastosowaniem ATMP, w tym *The European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs AISBL (EUCOPE)*, *Alliance for Regenerative Medicine* i *European Biopharmaceutical Enterprises*. Zgodnie z ich rekomendacjami ATMP-HE mogą być stosowane u ludzi w danym wskazaniu w wyjątkowych przypadkach, którymi są:

⁵⁶ Strona internetowa MukoCell®. Pozyskano z: <https://mukocell.com/en/product/>, dostęp z 15.04.2024 r.

⁵⁷ Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenia (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 324 z 10.12.2007, str. 121, z późn. zm.). Pozyskano z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=IT>, dostęp z 17.05.2024 r.

⁵⁸ Ustawa Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. (Dz.U. 2022 poz. 2301 z późn. zm.). Pozyskano z: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/U/D20011381Lj.pdf>, dostęp z 21.03.2024 r.

⁵⁹ Ustawa Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. (Dz.U. 2022 poz. 2301). Pozyskano z: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/U/D20011381Lj.pdf>, dostęp z 20.03.2024 r.

- Istnienie poważnej, niezaspokojonej potrzeby medycznej wynikającej np. z braku dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie lub braku możliwości kwalifikacji pacjentów do alternatywnego leczenia, w tym przy użyciu ATMP dopuszczonego do obrotu w procedurze centralnej lub w ramach badania klinicznego (co oznacza, że stosowanie ATMP-HE powinno być ograniczone jedynie do wskazań, dla których nie istnieją terapie dopuszczone do obrotu w procedurze centralnej lub nie są dla nich prowadzone badania kliniczne, należy także zauważyć, że ATMP-HE mogą być stosowane jedynie na obszarze państwa, w którym został wyprodukowany),
- Wykorzystanie ATMP-HE do celów badawczych służących odkryciu terapii nowej generacji lub rozszerzenia wskazań^{60,61,62}.

W oparciu o powyższe informacje oraz mając na uwadze, że oceniany produkt jest aktualnie zarejestrowany wyłącznie w Niemczech na zasadzie wyjątku szpitalnego (ATMP-HE), aby MukoCell® mógł być stosowany w Polsce (do czasu uzyskania rejestracji centralnej EMA) musiałby być przygotowywany/wytwarzany w Polsce. Ponadto wytwarzanie ATMP na zasadzie wyjątku szpitalnego w Polsce wymaga zgody Głównego Inspektora Farmaceutycznego⁶³. 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.

Z informacji uzyskanych ze strony internetowej producenta wynika, że obecnie prowadzone jest badanie kliniczne III fazy, po którym podmiot odpowiedzialny będzie ubiegał się o dopuszczenie produktu do obrotu w procedurze centralnej.

4.7. Wytyczne praktyki klinicznej

4.7.1. Metodyka

W dniach 17–18.04.2024 r. przeszukano strony polskich oraz zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji zajmujących się zwężeniem cewki moczowej u mężczyzn oraz strony wybranych organizacji HTA i EBM w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej. Wyszukanie przeprowadzono z zastosowaniem następujących słów kluczowych: *urethral strictures, urethral stenosis, anterior urethral stricture, posteriori urethral stricture, urethral stenoses*.

Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>,
- European Association of Urology, <https://uroweb.org/>,
- American Urologic Association, <https://www.auanet.org/>,
- Polskie Towarzystwo Urologiczne, <https://www.pturol.org.pl/>,
- National Institute for Health Research, <https://www.nihr.ac.uk/>,
- Critical Care Services Ontario, <https://www.criticalcareontario.ca/EN/Pages/default.aspx>,

⁶⁰ The European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs (2020). Recommendations for good practice of hospital exemption clause in advanced therapy medicinal products. Pozyskano z: <https://www.eucope.org/wp-content/uploads/2022/03/eucope-hospital-exemption-recommendations-april2020.pdf>, dostęp z 17.05.2024 r.

⁶¹ Alliance for Regenerative Medicine (2017). Position on Hospital Exemption. Pozyskano z: https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2018/03/ARM_position_on_HE_final.pdf, dostęp z 17.05.2024 r.

⁶² European Biopharmaceutical Enterprises (2017). EBE position paper on the Hospital Exemption. Pozyskano z: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/07_1_pc_atmp_2013_0.pdf, dostęp z 17.05.2024 r.

⁶³ Główny Inspektorat Farmaceutyczny. Wydanie zgody na wytwarzanie produktów leczniczych terapii zaawansowanej - wyjątków szpitalnych. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/gif/wydanie-zgody-na-wytwarzanie-produktow-leczniczych-terapii-zaawansowanej---wyjatkow-szpitalnych>, dostęp z 17.05.2024 r.

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>,
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance>,
- National Health and Medical Research Council, www.nhmrc.gov.au/guidelines,
- Prescrire International, <http://www.prescrire.org>,
- Revue Prescrire, www.english.prescrire.org,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre, <http://kce.fgov.be>,
- National Guideline Clearinghouse, www.guideline.gov,
- Trip Data Base, www.tripdatabase.com,
- Agency for Healthcare Research and Quality, <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>,
- The Royal Australian College of General Practitioners Ltd., <http://www.racgp.org.au/yourpractice/guidelines/>,
- HealthInsite / HealthDirect, Australian Government initiative, <https://www.healthdirect.gov.au>,
- Danish Health Authority, <http://www.irf.dk>,
- East Lancashire Health Economy, <http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines>
- Embase, <http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>,
- Registered Nurses' Association of Ontario, <https://rno.ca/bpg/guidelines/search>,
- Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, <http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>,
- Medycyna Praktyczna, www.mp.pl,
- PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>,
- The Swedish National Board of Health and Welfare, <http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>,
- Institute for Clinical Systems Improvement, <https://www.icsi.org/guideline/>.

4.7.2. Opis

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 5 opracowań stanowiących wytyczne kliniczne i konsensusy eksperckie dotyczące leczenia zwężenia cewki moczowej:

- European Association of Urology guidelines on urethral strictures – EAU 2024⁶⁴,
- Urethral stricture disease guideline: American Urological Association guideline – AUA 2023⁶⁵,
- The standard for the management of male urethral strictures in the UK: a consensus document – BAGURS 2021⁶⁶,
- Canadian Urological Association guideline on male urethral stricture – CUA 2020⁶⁷,

⁶⁴ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

⁶⁵ Wessells, H., Morey, A., Souter, L., Rahimi, L., & Vanni, A. (2023). *Urethral Stricture Disease Guideline Amendment (2023)*. *The Journal of urology*, 210(1), 64–71. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003482>.

⁶⁶ Bugeja, S., Payne, S.R., Eardley, I., Mundy, A.R. (2021). *The standard for the management of male urethral strictures in the UK: a consensus document*. *Journal of Clinical Urology*, 14(1):10-20. doi:10.1177/2051415820933504.

⁶⁷ Rourke, K. F., Welk, B., Kodama, R., Bailly, G., Davies, T., Santesso, N., & Violette, P. D. (2020). *Canadian Urological Association guideline on male urethral stricture*. *Canadian Urological Association Journal* 14(10), 305–316. <https://doi.org/10.5489/cuaj.6792>.

- Urethral strictures. Presented at an international consultation on urethral strictures - Société Internationale d'Urologie – SIU 2010⁶⁸.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowy opis rekomendacji i zaleceń klinicznych dotyczących metod leczenia zwężenia cewki moczowej u mężczyzn z uwzględnieniem siły poszczególnych zaleceń wraz z poziomem dowodów.

Dokumenty wytycznych praktyki klinicznej zostały ocenione przez analityków przy użyciu narzędzia AGREE II⁶⁹. Analitycy ocenili dokumenty w zakresie domeny 3 narzędzia – stosowania się do metodyki. Szczegóły dotyczące oceny AGREE II zostały zamieszczone w Załączniku 3.

Tabela 2. Opis wytycznych praktyki klinicznej

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
<p>EAU 2024⁷⁰</p> <p><i>European Association of Urology</i></p> <p>Europa</p>	<p>LECZENIE ZACHOWAWCZE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy podejmować interwencji u pacjentów ze zwężeniami nie dającymi objawów (≥ 16 Fr) [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Należy rozważyć długoterminowe stosowanie cewnika nadłonowego u pacjentów ze zwężeniami opuszkowo-błoniastymi wywołanymi promieniowaniem i/lub złym stanem sprawności [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] <p>ENDOLUMINALNE LECZENIE ZWĘŻEŃ PRZEDNIEGO ODCINKA CEWKI MOCZOWEJ</p> <p><u>Uretrotomia optyczna wewnętrzna (ang. <i>direct vision internal urethrotomy</i>, DVIU) i rozszerzenie cewki moczowej (ang. <i>dilatation</i>)</u></p> <p>DVIU/rozszerzenie cewki moczowej są powszechnie stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku nieobliteracyjnych zwężeń cewki moczowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy stosować DVIU w przypadku zwężeń części prąciowej cewki moczowej. [zalecenie: silne; siła dowodów: 1b] • Nie należy stosować DVIU/rozszerzenia jako samodzielnej metody leczenia zwężeń długich odcinków cewki moczowej (> 2 cm). [zalecenie: silne; siła dowodów: 1b] • Można wykonać DVIU/rozszerzenie w przypadku pierwotnego, pojedynczego, krótkiego (< 2 cm) i nieobliteracyjnego zwężenia opuszkowej cewki moczowej. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Można wykonać DVIU/rozszerzenie w przypadku krótkiego, nawracającego zwężenia po wcześniejszej uretrotomii części opuszkowej. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Można stosować techniki "<i>hot knife</i>" lub "<i>cold knife</i>" do wykonania DVIU w zależności od doświadczenia chirurgów i dostępnych zasobów. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 1a] • Można stosować rozszerzenie kontrolowane wzrokowo (ang. <i>visually controlled dilatation</i>) zamiast rozszerzenia na ślepo (ang. <i>blind dilatation</i>). [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Nie należy wykonywać powtarzających się (> 2) DVIU/rozszerzeń, jeśli można wykonać uretrotomię. [zalecenie: silne; siła dowodów: 1b] <p><u>Strategie postępowania po zastosowaniu uretrotomii optycznej wewnętrznej/rozszerzeniu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent może wykonywać okresowe samodzielne rozszerzanie zwężenia cewki moczowej (ang. <i>intermittent self-dilatation</i>) w celu ustabilizowania zwężenia po rozszerzeniu/DVIU, jeśli uretrotomię nie jest możliwa. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 1a] • Oprócz okresowego samodzielnego rozszerzania cewki moczowej można stosować kortykosteroidy podawane do wnętrza cewki moczowej, aby ustabilizować jej zwężenie. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 1a] • Iniekcje doogniskowe można stosować tylko w ramach badania klinicznego. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 1a] • Nie należy stosować stałych stentów cewki moczowej. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] • Nie należy stosować stentów cewki moczowej w przypadku zwężeń części prąciowej cewki moczowej. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3]

⁶⁸ Jordan, G., Chapple, C., Heyns, C. (2010). *An International Consultation on Urethral Strictures*. Marrakech, Morocco October 13-16. Pozyskano z: https://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/urethral_strictures_2010.pdf, dostęp z 16.04.2024 r.

⁶⁹ AGREE Next Steps Consortium. (2017). *The AGREE II Instrument [wersja elektroniczna]*. Pozyskano z: <http://www.agreertrust.org>, dostęp z 22.04.2024 r.

⁷⁰ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> Można użyć tymczasowego stentu w przypadku nawracających zwężeń opuszkowej cewki moczowej po DVIU w celu wydłużenia czasu do kolejnego nawrotu tylko wtedy, gdy uretroplastyka nie jest możliwa. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 1b] <p><u>Rozszerzenie cewki moczowej za pomocą balonu powlekanego lekiem (ang. drug-coated balloon dilatation)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Można zaproponować rozszerzenie cewki moczowej za pomocą balonu powlekanego lekiem (paklitaksemem) w przypadku krótkiego (< 3 cm) zwężenia opuszkowej cewki moczowej nawracającego po co najmniej dwóch wcześniejszych zabiegach endoskopowych, ale tylko u pacjentów, dla których uretroplastyka nie jest możliwa. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 1b] <p>ROLA URETROPLASTYKI W LECZENIU ZWĘŻEŃ CZĘŚCI PRĄCIOWEJ CEWKI MOCZOWEJ</p> <p><u>Uretroplastyka augmentacyjna jednoetapowa (ang. single-stage augmentation urethroplasty) vs. uretroplastyka augmentacyjna etapowa (ang. staged augmentation urethroplasty) vs. uretroplastyka zespoleniowa (ang. anastomotic urethroplasty)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Należy zaproponować mężczyznom ze zwężeniem części prąciowej cewki moczowej uretroplastykę augmentacyjną metodą jednoetapową lub etapową z uwzględnieniem wcześniejszych interwencji i charakterystyki zwężenia. [zalecenie: silne; siła dowodów: 2b] Przed przystąpieniem do drugiego etapu zabiegu można zachować odstęp co najmniej czterech do sześciu miesięcy, pod warunkiem, że wynik pierwszego etapu jest zadowalający. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 4] Nie należy proponować uretroplastyki zespoleniowej (ang. anastomotic urethroplasty) pacjentom ze zwężeniami części prąciowej cewki moczowej > 1 cm ze względu na ryzyko wystąpienia pooperacyjnej struny prącia. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] Należy poinformować pacjentów ze zwężeniami części prąciowej cewki moczowej, że zabieg jednoetapowy może zostać zmieniony na etapowy w przypadku niekorzystnych wyników badania śródoperacyjnego. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] <p><u>Szczególne uwagi dotyczące nieudanej naprawy spodziectwa i zwężeń związanych z liszajem twardzinowym (ang. lichen sclerosus; LS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mężczyzn po nieudanym zabiegu naprawczym spodziectwa (ang. failed hypospadias repair) należy traktować jako pacjentów ze złożoną postacią choroby i kierować do specjalistycznych ośrodków w celu dalszego leczenia. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 4] Można zaproponować poradnictwo psychologiczne i/lub psychoseksualne mężczyznom z niezadowalającym wyglądem i dysfunkcjami seksualnymi lub moczowymi związanymi z nieudanym zabiegiem naprawczym spodziectwa [zalecenie: słabe; siła dowodów: 2b] Nie należy stosować przeszczepów skóry prącia lub płata u pacjentów po nieudanym zabiegu naprawczym spodziectwa z LS lub bliznowacieniem skóry. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] Nie należy używać skóry narządów płciowych do augmentacji cewki moczowej u mężczyzn ze zwężeniami związanymi z LS. [zalecenie: silne; siła dowodów: 4] Wśród mężczyzn ze zwężeniami związanymi z LS opcję terapeutyczną stanowi jednoetapowa uretroplastyka z przeszczepem błony śluzowej jamy ustnej przy braku przeciwwskazań dla wykonania takiego zabiegu. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] <p><u>Dystalne zwężenia cewki moczowej (zwężenie ujścia cewki moczowej, zwężenie dołu łódkowatego)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wśród pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej lub zwężeniem dołu łódkowatego/dystalnego odcinka cewki moczowej opcję terapeutyczną stanowi otwarta meatoplastyka lub dystalna uretroplastyka. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] <p>URETROPLASTYKA W PRZYPADKU ZWĘŻEŃ OPUSZKOWYCH</p> <p><u>Krótsze zwężenia opuszkowe (<2-3 cm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku krótkich pourazowych zwężeń opuszkowych z (niemal) całkowitą obliteracją światła i zwłóknieniem gąbczastym pełnej grubości <u>należy</u> zastosować wycięcie zwężenia z nacięciem (ang. transecting excision) i zespoleniem pierwotnym (tEPA). [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] W przypadku krótkich zwężeń opuszkowych niezwiązanych z urazem krocza można zastosować wycięcie zwężenia bez przecięcia (ang. non-transecting excision) i pierwotne zespolenie ntEPA lub uretroplastykę z wolnym przeszczepem zamiast tEPA. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 1b-3⁷¹] <p><u>"Dłuższe" zwężenia opuszkowe</u></p> <p><u>Uretroplastyka z wolnym przeszczepem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku zwężeń opuszkowych niekwalifikujących się do EPA należy zastosować uretroplastykę z wolnym przeszczepem. [zalecenie: silne; siła dowodów: 1b]

⁷¹ LE1b dla porównania tEPA vs uretroplastyki z wolnym przeszczepem oraz LE3 dla tEPA vs. ntEPA vs. uretroplastyka z wolnym przeszczepem.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wykonywania zabiegu uretroplastyki ReDo (powtórny zabieg otwartej uretroplastyki) należy zastosować uretroplastykę z wolnym przeszczepem błony śluzowej jamy ustnej w przypadku długich zwężeń opuszkowych. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] • Możliwość zastosowania zespolenia augmentacyjnego w przypadku zwężeń opuszkowych niekwalifikujących się do EPA, ale z krótkim, niemal obliteracyjnym fragmentem w obrębie całego zwężonego odcinka. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Należy zastosować podejście grzbietowe (ang. <i>dorsal</i>), grzbietowo-boczne (ang. <i>dorsal-lateral</i>) lub brzuszne (ang. <i>ventral</i>) do rozcięcia cewki moczowej, zgodnie z praktyką chirurgiczną, doświadczeniem i wynikami śródoperacyjnymi. [zalecenie: silne; siła dowodów: 1b] <p><u>Etapowa uretroplastyka w przypadku zwężeń opuszkowych cewki moczowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wśród mężczyzn ze złożonym zwężeniem cewki moczowej przedniej, niekwalifikujących się do jednoetapowej uretroplastyki oraz kwalifikujących się do zabiegu rekonstrukcji, opcję terapeutyczną stanowi etapowa uretroplastyka. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Nie powinno się wykonywać etapowej uretroplastyki opuszkowej w przypadku pacjentów z lizajem twarżynowym, jeśli możliwa jest uretroplastyka jednoetapowa. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Można rozważyć etapową uretroplastykę u pacjentów nieprzekonanych do uretrostomii kroczonej w porównaniu do zabiegu rekonstrukcji cewki moczowej. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Należy poinformować pacjentów, że etapowa uretroplastyka może składać się z więcej niż dwóch etapów. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] <p><u>Uretroplastyka w przypadku zwężeń cewki ściągawo-opuszkowej lub zwężeń obejmujących całą cewkę moczową przednią (ang. <i>panurethral strictures</i>) – obejmują kilka odcinków lub całą długość cewki moczowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Z uwagi na potencjalną konieczność zastosowania różnych technik i materiałów uretroplastykę należy wykonywać w wyspecjalizowanych ośrodkach. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 4] • Jeśli zastosowanie jednej techniki nie umożliwi wyleczenia całej długości zwężenia należy rozważyć połączenie technik leczenia zwężeń obejmujących całą cewkę moczową przednią. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] <p><u>Uretrostomia krocza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaproponować uretrostomię krocza (ang. <i>perineal urethrostomy</i>) jako opcję leczenia mężczyznom ze złożonym zwężeniem przedniej cewki moczowej. [zalecenie: silne; siła dowodów: 1a] • Należy zaproponować uretrostomię krocza mężczyznom ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, którzy nie kwalifikują się lub nie chcą poddać się zabiegowi rekonstrukcji. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 2b] • Rodzaj uretrostomii krocza należy wybrać w oparciu o doświadczenie specjalisty i charakterystykę pacjenta. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 4] • Należy rozważyć rozszerzoną metodę Gila-Verneta-Blandy'ego lub „7-płatową” uretrostomię krocza u mężczyzn z proksymalnym zwężeniem opuszkowym lub błoniastym zwężeniem cewki moczowej. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 2] • Należy rozważyć plastykę cewki moczowej typu „7-płatowego” u otyłych mężczyzn. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] <p>NIEURAZOWE ZWĘŻENIE TYLNEGO ODCINKA CEWKI MOCZOWEJ</p> <p><u>Endoluminalne leczenie nieurazowego zwężenia tylnej cewki moczowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwszą linią leczenia nieobliteracyjnych zwężeń zespolenia pęcherzowo-moczowodowego (ang. <i>vesico-urethral anastomosis stricture</i>) lub zwężeń opuszkowo-błoniastych po zastosowaniu radioterapii powinno być kontrolowane wzrokowo poszerzenie cewki moczowej lub DVIU. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Nie należy wykonywać głębokich nacięć w pozycji na godzinie szóstej i dwunastej podczas DVIU w przypadku zwężenia zespolenia pęcherzowo-moczowodowego lub zwężenia opuszkowo-błoniastego wywołanego radioterapią. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] • Należy wykonać przezcewkową resekcję (ang. <i>transurethral resection</i>; TUR) lub DVIU metodą „<i>hot knife</i>” jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z nieobliteracyjnym zwężeniem szyi pęcherza moczowego po operacji łagodnego przerostu gruczołu krokowego. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] • Powinno się wykonywać powtórne zabiegi endoluminalne w przypadku nieobliteracyjnego zwężenia zespolenia pęcherzowo-moczowodowego lub zwężenia szyi pęcherza moczowego w celu ustabilizowania zwężenia. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Pacjentów powinno się poinformować o ryzyku ponownego wystąpienia nietrzymania moczu (ang. <i>urinary incontinence</i>) lub zaostżenia istniejącego nietrzymania moczu po leczeniu endoluminalnym. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Nie należy wykonywać leczenia endoluminalnego w przypadku zwężeń zespolenia pęcherzowo-moczowodowego, zwężeń opuszkowo-błoniastych i zwężenia szyi pęcherza moczowego z całkowitą obliteracją. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3]

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Nie powinno się stosować stentów w przypadku zwężeń w tylnej cewce moczowej. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] <p><u>Rekonstrukcja dolnych dróg moczowych w przypadku nieurazowego zwężenia tylnej cewki moczowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Można wykonać zespolenie pęcherzowo-moczowodowe (ang. <i>vesico-urethral anastomosis</i>) ReDo zarówno u pacjentów nie poddawanych, jak i poddawanych radioterapii z prawidłową czynnością pęcherza moczowego, z obliteracyjnym zwężeniem zespolenia pęcherzowo-moczowodowego lub zwężeniem zespolenia pęcherzowo-moczowodowego opornym na leczenie endoluminalne. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Należy poinformować pacjenta, że nietrzymanie moczu jest nieuniknione po przezcewkowej resekcji cewki moczowej ReDo i że w kolejnym etapie, po upływie co najmniej trzech do sześciu miesięcy, może być konieczna kolejna operacja zapobiegająca nietrzymaniu moczu. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] • Można zaproponować ReDo zespolenia pęcherzowo-moczowodowego z dostępu załonowego, jeśli pacjent trzyma mocz przed operacją. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Można wykonać rekonstrukcję szyi pęcherza moczowego za pomocą plastyki Y-V lub T w przypadku opornego na leczenie zwężenia szyi pęcherza moczowego. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Należy poinformować pacjentów o ryzyku ponownego wystąpienia nietrzymania moczu po rekonstrukcji z powodu zwężenia szyi pęcherza moczowego lub błoniastych zwężeń cewki moczowej po wcześniejszej operacji łagodnej przerostu gruczołu krokowego. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] • Można zastosować EPA lub uretroplastykę augmentacyjną w przypadku krótkich (< 2,5 cm) zwężeń opuszkowo-błoniastych wywołanych radioterapią, opornych na leczenie endoskopowe, w zależności od doświadczenia chirurga. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Można wykonać uretroplastykę augmentacyjną w przypadku długich (> 2,5 cm) zwężeń opuszkowo-błoniastych wywołanych radioterapią. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Należy poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia ponownego nietrzymania moczu i możliwości pojawienia się zaburzeń erekcji po uretroplastyce w przypadku zwężeń opuszkowo-błoniastych wywołanych radioterapią. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] • Można zaproponować ratunkową prostatektomię u zmotywowanych i aktywnych pacjentów z prawidłową czynnością pęcherza moczowego w przypadku zwężenia gruczołu krokowego spowodowanego radioterapią lub leczeniem z zastosowaniem wysokich dawek energii. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 4] <p><u>Chirurgia zewnątrzustrojowa i odprowadzenie moczu w przypadku nieurazowego zwężenia tylnej cewki moczowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Można wykonać odprowadzenie moczu w nawracających lub złożonych przypadkach z utratą funkcji pęcherza moczowego i/lub uciążliwymi objawami miejscowymi. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Można wykonać cystektomię podczas odprowadzenia moczu w przypadku niedającego się opanować bólu pęcherza, skurczów i/lub krwimoczu. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] <p>POURAZOWE ZWĘŻENIE TYLNEGO ODCINKA CEWKI MOCZOWEJ</p> <p><u>Leczenie endoluminalne pourazowego zwężenia tylnego odcinka cewki moczowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy podejmować leczenia endoskopowego w przypadku zwężeń obliteracyjnych. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] • Można podjąć jedną próbę leczenia endoluminalnego w przypadku krótkiego, nieobliteracyjnego zwężenia tylnego odcinka cewki moczowej. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Nie powinno się wykonywać więcej niż dwóch uretrotomii wewnętrznych z bezpośrednim wżernikowaniem i/lub dylatacji w przypadku krótkiego i nieobliteracyjnego nawrotu po wycięciu i pierwotnym zespoleniu w przypadku urazowego zwężenia tylnego odcinka cewki moczowej, jeśli pożądanym celem jest uzyskanie długoterminowej drożności cewki moczowej. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] <p><u>Uretroplastyka w pourazowym zwężeniu tylnej części cewki moczowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwartą rekonstrukcję pourazowego zwężenia tylnej cewki moczowej powinno się przeprowadzić wyłącznie w ośrodkach o wysokiej referencyjności. [zalecenie: słabe; siła dowodów: -] • Należy wykonać progresywną EPA z dostępem krocowym w przypadku zwężenia obliteracyjnego. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] • Należy wykonać progresywną EPA z dostępem krocowym w przypadku nieobliteracyjnego zwężenia po nieudanym leczeniu endoluminalnym. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] • Należy wykonać nacięcie krocza w linii środkowej w celu uzyskania dostępu do tylnej cewki moczowej. [zalecenie: silne; siła dowodów: 2b] • Nie należy wykonywać całkowitej pubektomii podczas rekonstrukcji brzuszno-kroczonej. [zalecenie: silne; siła dowodów: 4] • Zastosowanie rekonstrukcji brzuszno-kroczonej powinno być wykonywane jedynie w skomplikowanych przypadkach, w tym bardzo długich ubytkach dystrykcyjnych, przetokach okołocewkowych podstawy pęcherza moczowego, przetokach odbytniczko-cewkowych związanych z urazem i uszkodzeniu szyi pęcherza moczowego. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3]

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Powinno się wykonać kolejną uretroplastykę po pierwszej nieudanej uretroplastyce u zdeterminowanych pacjentów, którzy nie chcą zaakceptować paliatywnego leczenia endoluminalnego lub odprowadzenia moczu. [zalecenie: słabe; siła dowodów: -] • Można zastosować miejscowy płat tkankowy w celu wypełnienia nadmiernej przestrzeni martwej lub po korekcji współistniejącej przetoki odbytniczo-moczowodowej. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] <p><u>Przeszczep tkanek</u> Porównanie przeszczepów z płatami</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy użyć przeszczepu zamiast płata, gdy obie opcje są możliwe. [zalecenie: silne, siła dowodów: 1b] • Z uwagi na istotnie większe ryzyko powikłań w porównaniu do zastosowania płatów, nie należy odtwarzać z przeszczepów pełnego kształtu cewki moczowej w procedurze jednoetapowej (oryginalny tekst rekomendacji: „do not use grafts in a tubularised fashion in a single-stage approach”). [zalecenie: silne, siła dowodów: 1b] • Można stosować płaty w przypadku słabego unaczynienia cewki moczowej. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] <p><u>Porównanie różnych typów płatów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy stosować owłosionych płatów kroczykowych lub mosznowych, chyba że nie ma innej możliwości. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] <p><u>Porównanie różnych rodzajów przeszczepów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zasadności wykonania przeszczepu można użyć błony śluzowej policzka lub języka, jeśli możliwe jest jej pobranie. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 1a] • Należy poinformować pacjenta o potencjalnych powikłaniach różnych rodzajów przeszczepów z jamy ustnej (policzkowych, językowych i z wargi dolnej), gdy proponowany jest przeszczep z jamy ustnej. [zalecenie: silne; siła dowodów: 1a] • Można użyć skóry prącia, jeśli błona śluzowa policzka/języka nie jest dostępna, odpowiednia lub akceptowana przez pacjenta do rekonstrukcji. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 3] • Nie należy stosować przeszczepu skóry narządów płciowych w przypadku liszaja twardzinowego. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3] <p><u>Przeszczepy inżynierii tkankowej</u></p> <p>Bezkomórkowe przeszczepy inżynierii tkankowej (ang. <i>cell-free tissue engineered grafts</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie powinno się stosować bezkomórkowych przeszczepów tkankowych w przypadku rozległego zwłóknienia gąbczastego, po nieudanej poprzedniej uretroplastyce lub zwężenia o długości > 4 cm. [zalecenie: słabe; siła dowodów: 1b] <p>Autologiczne przeszczepy błony śluzowej jamy ustnej wytworzone w ramach inżynierii tkankowej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy stosować autologicznych przeszczepów błony śluzowej jamy ustnej inżynierii tkankowej poza badaniami klinicznymi. [zalecenie: silne; siła dowodów: 3]
<p>AUA 2023⁷²</p> <p>American Urological Association</p> <p>USA</p>	<p>ROZSZERZENIE/URETROTOMIA WEWNĘTRZNA/URETROPLASTYKA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecaną opcję terapeutyczną we wstępnym leczeniu krótkiego (<2 cm) zwężenia opuszkowej cewki moczowej stanowi rozszerzenie cewki moczowej, DVIU lub uretroplastyka. [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień C] • U pacjentów można wykonać rozszerzenie lub DVIU podczas endoskopowego leczenia zwężenia cewki moczowej. [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień C] • U pacjentów można bezpiecznie usunąć cewnik w ciągu 72 godzin po nieskomplikowanym rozszerzeniu lub DVIU. [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień C] • U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do uretroplastyki, klinicyści mogą zalecić samocewnikowanie po DVIU w celu utrzymania drożności cewki moczowej. [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień C] • Pacjentom powinno się zaproponować uretroplastykę zamiast powtarzanego leczenia endoskopowego w przypadku nawracających zwężeń przedniej cewki moczowej po nieudanym rozszerzeniu lub DVIU. [zalecenie umiarkowane; poziom dowodów: stopień C] • Pacjentom z nawracającymi zwężeniami opuszkowej części cewki moczowej o długości <3 cm, można zaproponować rozszerzenie cewki moczowej lub DVIU, w połączeniu z balonem powlekanym lekiem [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień B] <p>REKONSTRUKCJA PRZEDNIEJ CEWKI MOCZOWEJ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwężenia kanału lub dołu łódkowatego mogą być początkowo leczone za pomocą dylatacji lub meatotomii. [zasada kliniczna] • Można zaproponować uretroplastykę pacjentom z nawracającymi zwężeniami kanału lub dołu łódkowatego. [zalecenie umiarkowane; poziom dowodów: stopień C]

⁷² Wessells, H., Morey, A., Souter, L., Rahimi, L., & Vanni, A. (2023). Urethral Stricture Disease Guideline Amendment (2023). *The Journal of urology*, 210(1), 64–71. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003482>.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Można zaproponować uretroplastykę pacjentom ze zwężeniami części prąciowej cewki moczowej, biorąc pod uwagę spodziewany wysokie wskaźniki nawrotów w przypadku zabiegów endoskopowych. [zalecenie umiarkowane; poziom dowodów: stopień C] • Można zaproponować uretroplastykę jako wstępną metodę leczenia pacjentów z długimi zwężeniami cewki moczowej (≥2 cm), biorąc pod uwagę niski wskaźnik powodzenia DVIU lub rozszerzenia cewki moczowej. [zalecenie umiarkowane; poziom dowodów: stopień C] • U pacjentów z długimi wielosegmentowymi zwężeniami cewki moczowej można przeprowadzić rekonstrukcję za pomocą jedno- lub wieloetapowych technik z wykorzystaniem przeszczepów błony śluzowej jamy ustnej, płatów powięziowo-skórnych prącia lub kombinacji tych technik. [zalecenie umiarkowane; poziom dowodów: stopień C] • Chirurdzy mogą zaproponować pacjentom uretrostomie kroczoową jako długoterminową opcję leczenia będącą alternatywą dla uretroplastyki. [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień C] • Chirurdzy powinni zaproponować uretrostomie kroczoową jako długoterminową opcję leczenia pacjentów będącą alternatywą dla uretroplastyki w populacjach pacjentów z wysokim ryzykiem niepowodzenia rekonstrukcji cewki moczowej. [opinia eksperta] • Chirurdzy powinni używać błony śluzowej jamy ustnej jako pierwszego wyboru przy stosowaniu przeszczepów do uretroplastyki. [opinia eksperta] • Chirurdzy mogą stosować przeszczepy błony śluzowej policzka lub języka jako równoważne alternatywy. [zalecenie silne; poziom dowodów: stopień A] • Nie powinno się wykonywać uretroplastyki zastępczej z użyciem alloprzeszczepu, ksenoprzeszczepu lub materiałów syntetycznych, z wyjątkiem badań eksperymentalnych. [opinia eksperta] • Nie powinno się wykonywać odtworzenia pełnego kształtu cewki moczowej w procedurze jednoetapowej uretroplastyki (oryginalny tekst z rekomendacji: „single stage tubularized graft urethroplasty”). [opinia eksperta] • Nie powinno się używać owłosionej skóry do uretroplastyki zastępczej. [zasada kliniczna] <p>URAZY CEWKI MOCZOWEJ PO ZŁAMANIU MIEDNICY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Powinno się stosować uretrografię wsteczną z cystografią mikcyjnącewki moczowej i/lub cystoskopię wsteczną + cystoskopię przeciwstronną do przedoperacyjnego planowania opóźnionej uretroplastyki po uszkodzeniu cewki moczowej w wyniku złamania miednicy. [zalecenie umiarkowane; poziom dowodów: stopień C] • Powinno się wykonać opóźnioną uretroplastykę zamiast opóźnionych zabiegów endoskopowych po niedrożności/obliteracji cewki moczowej z powodu urazu cewki moczowej spowodowanego złamaniem miednicy. [opinia eksperta] • Ostateczna rekonstrukcja cewki moczowej w przypadku urazu cewki moczowej spowodowanego złamaniem miednicy powinna być planowana dopiero po ustabilizowaniu głównych urazów i bezpiecznym przygotowaniu pacjenta do zabiegu uretroplastyki. [opinia eksperta] <p>ZWĘŻENIE SZYI PĘCHERZA MOCZOWEGO / ZWĘŻENIE PĘCHERZOWO-MOCZOWODOWE</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów można wykonać rozszerzenie, nacięcie szyi pęcherza moczowego lub resekcję przezcewkową w przypadku przykurczu szyi pęcherza moczowego po endoskopowym zabiegu prostaty. [opinia eksperta] • Można wykonać rozszerzenie, nacięcie cewki moczowej lub resekcję przezcewkową w przypadku zwężenia zespolenia cewkowo-pęcherzowego po prostatektomii. [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień C] • Można wykonać rekonstrukcję z wykorzystaniem robota lub otwartą w przypadku nawracającego zwężenia szyi pęcherza moczowego lub zwężenia zespolenia pęcherzowo-moczowodowego po prostatektomii. [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień C] <p>SZCZEGÓLNE OKOLICZNOŚCI</p> <ul style="list-style-type: none"> • U mężczyzn, którzy wymagają długotrwałego samocewnikowania (np. w przypadku pęcherza neurogennego), chirurdzy mogą zaoferować uretroplastykę jako opcję leczenia zwężenia cewki moczowej. [opinia eksperta] <p>LISZAJ TWARDZINOWY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze mogą wykonać biopsję w przypadku podejrzenia liszaja twardzinowego i muszą wykonać biopsję w przypadku podejrzenia raka cewki moczowej. [zasada kliniczna] • W przypadku potwierdzonego liszaja twardzinowego zwężenia cewki moczowej chirurdzy nie powinni wykorzystywać skóry narządów płciowych do rekonstrukcji. [zalecenie silne; poziom dowodów: stopień B]

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
<p>BAGURS 2021⁷³</p> <p><i>British Association of Genito-Urethral Reconstructive Surgeons</i></p> <p>UK</p>	<p>Leczenie zwężeń cewki moczowej obejmuje metody endoskopowe lub otwartą rekonstrukcję chirurgiczną – uretroplastykę. Wybór leczenia powinien zależeć od takich czynników, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Długość, lokalizacja, etiologia i liczba zwężeń; • Rodzaj, liczba i czas poprzednich interwencji; • Nasilenie objawów i obecność powikłań; • Czynniki związane z pacjentem, w tym choroby współistniejące i preferencje pacjenta; • Doświadczenie zespołu lekarzy. <p>LECZENIE ZACHOWAWCZE I ENDOSKOPOWE</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjenta można wykonać DVIU (metodą „hot knife”, „cold knife” lub laserem) lub rozszerzenie cewki moczowej, jako interwencję endoskopową. • Stosowanie środków wspomagających wstrzykiwanych po uretrotomii nie może być obecnie zalecane. • Samocewnikowanie można rozważyć po DIVU/rozszerzaniu w starannie wybranych przypadkach, np.: u osób starszych lub w złej kondycji fizycznej (pod warunkiem posiadania przez nie niezbędnych umiejętności manualnych) w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ gdy zwężenie jest szczególnie długie lub złożone i alternatywą jest poważna operacja; ○ jako terapia doraźna do czasu, gdy z jakiegokolwiek powodu będzie można wykonać uretroplastykę mniej obciążającą pacjenta. • Najlepszych efektów leczenia endoskopowego można oczekiwać w przypadku wcześniej nieleczonych zwężeń o długości <1 cm. • Wykazano, że uretroplastyka jest bardziej efektywna kosztowo niż powtarzana interwencja endoskopowa w przypadku nawracających zwężeń opuszkowych. <p>CHIRURGIA REKONSTRUKCYJNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uretroplastyka jest złotym standardem leczenia pacjentów ze zwężeniami cewki moczowej • Pacjenci ze zwężeniami cewki moczowej powinni być kierowani do specjalistycznych ośrodków w celu wykonania uretroplastyki. <p>URETROPLASTYKA ZWĘŻEŃ OPUSZKOWYCH - URETROPLASTYKA ZESPOLENIOWA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podczas uretroplastyki zwężeń opuszkowych powstałych w wyniku urazu, zwykle w wyniku upadku z wysokości, zwężenie musi zostać wycięte (EPA). • Krótkie zwężenia części opuszkowej cewki moczowej, które nie są pochodzenia urazowego, nie wymagają wycięcia, mogą być leczone techniką z nacięciem tEPA lub bez przecięcia ntEPA. <p>URETROPLASTYKA ZWĘŻEŃ OPUSZKOWYCH – URETROPLASTYKA AUGMENTACYJNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dłuższe zwężenia opuszkowe, które nie nadają się do wycięcia lub do zastosowania techniki bez przecięcia powinny być leczone przy użyciu techniki augmentacji poprzez podejście grzbietowe lub brzuszne. • Przeszczep błony śluzowej jamy ustnej pobrany jako przeszczep pełnej grubości z wewnętrznej strony policzka lub spodniej części języka jest materiałem z wyboru do augmentacji / substytucji zwężenia cewki moczowej, gdy przeszczepy lub płyty skórne nie są możliwe, lub są przeciwwskazane. • Jeśli to możliwe, należy wykonać zamknięcie miejsca pobrania przeszczepu. • W przypadku uretroplastyki należy unikać odtworzenia pełnego kształtu cewki moczowej w procedurze jednoetapowej. • Skóra owłosiona może być stosowana w uretroplastyce jedynie w przypadku braku innej możliwości. • Nadal istnieją kontrowersje co do tego czy przeszczepy lub płyty są najlepsze do rekonstrukcji cewki moczowej. • Płyty skórne nie powinny być stosowane w zwężeniach spowodowanych liszajem twardzinowym, ponieważ jest to choroba skóry narządów płciowych. W tym wskazaniu leczeniem z wyboru są przeszczepy policzkowe. <p>URETROPLASTYKA ZWĘŻEŃ OPUSZKOWYCH – AUGMENTACYJNA BEZ PRZECIĘCIA ZESPOLENIOWA URETROPLASTYKA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podejście augmentacyjne bez przecięcia może być stosowane w przypadku długich zwężeń opuszkowych, w których występuje krótszy segment niemal obliteracyjny. <p>ZWĘŻENIA CZĘŚCI PRĄCIOWEJ CEWKI MOCZOWEJ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwężenia cewki moczowej prącia nie mogą być leczone przez wycięcie i pierwotne zespolenie. Uretroplastyka cewki moczowej musi zatem obejmować augmentację lub techniki substytucyjne. • Uretroplastyka prącia może być wykonywana etapowo lub jako procedura jednoetapowa. <p>URETROPLASTYKA UJŚCIA CEWKI MOCZOWEJ I DOŁU ŁÓDKOWATEGO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efekt kosmetyczny operacji może być równie ważny jak efekt funkcjonalny, gdy rozważa się operację zwężeń obejmujących ujście cewki moczowej i dołu łódkowatego.

⁷³ Bugeja, S., Payne, S.R., Eardley, I., Mundy, A.R. (2021). The standard for the management of male urethral strictures in the UK: a consensus document. *Journal of Clinical Urology*, 14(1):10-20. doi:10.1177/2051415820933504.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> Zwężenia ujścia cewki moczowej mogą być leczone przez meatotomię lub rozszerzoną meatotomię z bardzo dobrym wynikiem funkcjonalnym i estetycznym, szczególnie w przypadku zwężeń nieobliteracyjnych. Zwężenia w okolicy dołu łódkowatego są trudniejsze do leczenia, a etiologia zwężenia jest szczególnie ważna przy wyborze techniki uretroplastyki. Rekonstrukcja zwężenia okolicy dołu łódkowatego musi obejmować: <ul style="list-style-type: none"> wycięcie zwłóknienia gąbczastego; pogłębienie bruzdy żołądki, jeśli to konieczne, aby utworzyć ujście na końcu; użycie przeszczepu w celu odtworzenia gruczołowej cewki moczowej; warstwowe zamknięcie bez napięcia, aby uniknąć tworzenia przetoki cewkowo-skórnej. Pacjenci poddawani uretroplastyce z powodu zwężeń dołu łódkowatego i dystalnej części cewki moczowej muszą zawsze wyrazić zgodę na zabieg pojedynczy lub etapowy. Izolowane zwężenia cewki moczowej prącia (takie jak po instrumentacji), które nie są spowodowane przez liszaj twardzinowy, są rzadkie, ale są bardzo dobrze leczone przy użyciu płata skóry trzonu prącia. <p>URETROPLASTYKA W PRZYPADKU ZWĘŻEŃ OBEJMUJĄCYCH CAŁĄ CEWKĘ MOCZOWĄ PRZEDNIĄ</p> <ul style="list-style-type: none"> Zwężenia obejmujące całą cewkę moczową przednią (obejmujące wiele segmentów, a czasami całą długość cewki moczowej) mogą być leczone za pomocą powtarzanych zabiegów endoskopowych z lub bez samodzielnego rozszerzenia, uretroplastyki lub uretrotomii kroczonej. Uretrotomia kroczonej jest możliwym do wykonania, prostym rozwiązaniem w przypadku złożonych zwężeń u wybranych pacjentów. <p>URETROPLASTYKA W PRZYPADKU ZŁAMANIA MIEDNICY ZWIĄZANA Z CHOROBA ZWĘŻENIA CEWKI MOCZOWEJ</p> <ul style="list-style-type: none"> Doraźne leczenie w przypadku urazów cewki moczowej spowodowanych złamaniem miednicy powinno obejmować pojedynczą delikatną próbę cewnikowania cewki moczowej, a w przypadku jej niepowodzenia, natychmiastowe wprowadzenie rurki nadłonowej. Opóźniona uretroplastyka powinna być standardem opieki u pacjentów ze złamaniami miednicy urazem cewki moczowej. <p>DALSZE POSTĘPOWANIE PO URETROPLASTYCE</p> <p>Po uretroplastyce pacjenci powinni być poddani obserwacji w celu oceny wyników (powodzenia lub niepowodzenia) i wykrycia nawracających zwężeń.</p>
<p>CUA 2020⁷⁴</p> <p>Canadian Urological Association</p> <p>Kanada</p>	<p>LECZENIE POCZĄTKOWE</p> <ul style="list-style-type: none"> Sugerowane jest leczenie endoskopowe jako wstępne leczenie objawowego niezróżnicowanego zwężenia cewki moczowej [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: niski] <p>NAWRACAJĄCE ZWĘŻENIA CEWKI MOCZOWEJ</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku mężczyzn z nawracającym zwężeniem cewki moczowej, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie endoskopowe, sugeruje się wykonanie uretroplastyki zamiast powtórnego leczenia endoskopowego (DVIU lub dylatacja). [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: bardzo niski]
<p>SIU-ICUD 2010⁷⁵</p> <p>Société Internationale d'Urologie and International Consultation on Urological Diseases/WHO</p> <p>Międzynarodowe</p>	<p>PIERWOTNA URETROTOMIA OPTYCZNA WEWNĘTRZNA I ROZSZERZENIE CEWKI MOCZOWEJ</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozszerzenie cewki moczowej i DVIU mają taką samą skuteczność kliniczną, a stosowanie każdej z tych metod jest dopuszczalne w zależności od dostępności sprzętu i zasobów. [siła zalecenia: B] Należy wykonać pierwotną DVIU/dylatację jako terapię pierwszego rzutu w przypadku krótkich (<1-2 cm), pojedynczych, opuszkowych zwężeń cewki moczowej. [siła zalecenia: A] Pierwotna DVIU/dylatacja może być stosowana jako terapia pierwszego rzutu w przypadku zwężeń cewki moczowej o niekorzystnych cechach (zwężenie cewki moczowej prącia, prąciowo-opuszkowe, mnogie, > 1-2 cm). [siła zalecenia: C] Rekonstrukcja cewki moczowej jest zalecana jako podstawowa opcja leczenia w przypadku długich, mnogich i prąciowych lub prąciowo-opuszkowych zwężeń, gdy występuje całkowita obliteracja cewki moczowej. [siła zalecenia: B] <p>POWΤÓRNA DVIU / ROZSZERZENIE CEWKI MOCZOWEJ</p> <ul style="list-style-type: none"> Drugi zabieg DVIU/dylatacji może być wskazany w przypadku nawracających zwężeń cewki moczowej o korzystnych cechach (<1-2 cm, pojedyncze, zwężenie opuszkowe) z nawrotem po ponad 3 miesiącach od poprzedniego leczenia. [siła zalecenia: B]

⁷⁴ Rourke, K. F., Welk, B., Kodama, R., Bailly, G., Davies, T., Santesso, N., & Violette, P. D. (2020). Canadian Urological Association guideline on male urethral stricture. *Canadian Urological Association Journal*, 14(10), 305–316. <https://doi.org/10.5489/cuaj.6792>.

⁷⁵ Jordan, G., Chapple, C., Heyns, C. (2010). *An International Consultation on Urethral Strictures. Marrakech, Morocco October 13-16*. Pozyskano z: https://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/urethral_strictures_2010.pdf, dostęp z 16.04.2024 r.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Nie należy wykonywać po raz trzeci DVIU/dylatacji, chyba że wymagają tego choroby współistniejące u pacjenta lub względy ekonomiczne. [siła zalecenia: A] • W przypadku zwężeń cewki moczowej, które nawracają w ciągu 6 miesięcy lub są odporne na drugą DVIU/dylatację, należy zaoferować rekonstrukcję cewki moczowej zamiast kolejnej DVIU/dylatacji. [siła zalecenia: A] <p>DVIU / ROZSZERZENIE CEWKI MOCZOWEJ I CEWNIKOWANIE PRZERYWANE</p> <ul style="list-style-type: none"> • DVIU/rozszerzanie cewki moczowej w połączeniu z przerywanym samodzielnym rozszerzaniem cewki moczowej jest zalecane jako zabieg paliatywny u pacjentów, którzy nie chcą poddać się rekonstrukcji cewki moczowej lub z medycznego punktu widzenia nie kwalifikują się do operacji. [siła zalecenia: B] <p>URETROTOMIA LASEROWA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki uretrotomii laserowej sugerują, że nie ma ona przewagi nad uretrotomią „cold knife”, a ze względu na dodatkowe koszty związane z procedurą, nie należy jej stosować rutynowo [siła zalecenia: A] <p>STENTOWANIE PRZEDNIEGO ODCINKA CEWKI MOCZOWEJ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy stosować trwałych stentów cewki moczowej u pacjentów ze zwężeniami, którzy są uważani za kwalifikujących się do rekonstrukcji cewki moczowej. [Siła zalecenia: A] • Stentowanie cewki moczowej na stałe można rozważyć/zalecić u pacjentów z krótkim, nawracającym zwężeniem opuszkowym, którzy z medycznego punktu widzenia nie kwalifikują się do uretroplastyki i nie tolerują okresowego samodzielnego rozszerzania. [siła zalecenia: B] • Nie określono odpowiednich okoliczności dla tymczasowego stentowania cewki moczowej. Procedura ta jest nadal w dużej mierze eksperymentalna. [siła zalecenia: B] <p>ZŁOŻONY WSKAŹNIK POWODZENIA WYCIĘCIA I PIERWOTNEGO ZESPOLENIA - EPA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponieważ odsetek powodzeń uretroplastyki EPA jest powszechnie zgłaszany jako > 90% zarówno dla procedur pierwotnych, jak i ratunkowych, EPA stanowi optymalne leczenie dla zdrowych mężczyzn z krótkimi zwężeniami opuszkowymi, niezależnie od etiologii lub wcześniejszego leczenia. [siła zalecenia: A] • Wycięcie i pierwotne zespolenie cewki moczowej jest najłatwiejsze do zastosowania w przypadku zwężeń cewki opuszkowej. [siła zalecenia: A] <p>EFEKTYWNOŚĆ KOSZTOWA WYCIĘCIA I PIERWOTNEGO ZESPOLENIA W PORÓWNANIU Z LECZENIEM ENDOSKOPOWYM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chociaż krótkie, nieurazowe zwężenia opuszkowe są najbardziej podatne na DVIU, wykonanie więcej niż jednego zabiegu endoskopowego nie jest opłacalne w porównaniu z kosztami uretroplastyki EPA. [siła zalecenia: A] • Wycięcie i pierwotne zespolenie jest odpowiednie jako wstępne leczenie u pacjentów z ciasnymi (obliteracyjnymi i niemal obliteracyjnymi) zwężeniami opuszkowymi (szczególnie u tych ze znaną historią urazów krocza), bez wcześniejszych prób leczenia endoskopowego. [siła zalecenia: A] • Powtarzane zabiegi endoskopowe mogą nasilać włóknienie gąbczaste, co może opóźniać i komplikować wykonanie ostatecznej uretroplastyki. [siła zalecenia: B] <p>POWIKŁANIA WYCIĘCIA I PIERWOTNEGO ZESPOLENIA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia zaburzeń erekcji, dryblingu po mikcji, powstanie struny prącia i torbieni po uretroplastyce EPA jest znikome; dlatego ryzyko tych powikłań pooperacyjnych nie powinno być uważane za przeciwwskazanie do uretroplastyki EPA. <p>WSKAZANIA I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE WYCIĘCIA I PIERWOTNEGO ZESPOLENIA - EPA</p> <ul style="list-style-type: none"> • EPA należy wykonać, o ile jest to możliwe i właściwe, u mężczyzn z krótkimi, izolowanymi zwężeniami przedniej części cewki moczowej, gdy oczekiwane wskaźniki powodzenia innych procedur (otwartych lub endoskopowych) wynoszą < 90%. [siła zalecenia: A] • Ze względu na korzystne właściwości tkanek w proksymalnym obszarze opuszki zastosowanie EPA do leczenia dłuższych zwężeń (2-4 cm) w tym obszarze skutkuje lepszymi wynikami leczenia w porównaniu z zastosowaniem EPA w terapii zwężeń prącia i dystalnej cewki opuszkowej. [siła zalecenia: B] • Procedury przeszczepu i augmentacji płatów skóry są mniej skuteczne niż EPA i powinny być stosowane głównie w przypadku zwężeń >2 cm w obrębie dystalnej części opuszkowej i cewki moczowej prącia, gdy naprawa zespolenia bez napięcia nie jest możliwa. [siła zalecenia: B] <p>POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W PRZYPADKU LISZAJA TWARDZINOWEGO</p>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z wczesnym LS należy rozważyć krótkotrwałe miejscowe stosowanie sterydów. [siła zalecenia: A] • Obrzezanie może być stosowane w przypadku LS ograniczonego do napletka lub żołądzi. [siła zalecenia: A] • Nie należy wykorzystywać skóry narządów płciowych do rekonstrukcji cewki moczowej u pacjentów z LS. [siła zalecenia: A] • U pacjentów z przewlekłym LS wymagana jest długoterminowa obserwacja w celu oceny pacjenta pod kątem transformacji złośliwej. [siła zalecenia: B] <p>LECZENIE ZWĘŻENIA PRZEDNIEGO ODCINKA CEWKI MOCZOWEJ PRZY UŻYCIU URETROPLASTYKI SUBSTYTUCYJNEJ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza operacja jest prawdopodobnie najbardziej skuteczna i należy preferować najprostszą technikę, która może być najbardziej skuteczna, unikając w miarę możliwości augmentacyjnej rekonstrukcji cewki moczowej. [siła zalecenia: A; poziom dowodów 3] • Jeśli rozważana jest augmentacyjna (substytucyjna) rekonstrukcja cewki moczowej, można również rozważyć zastosowanie płata „onlay” w przypadku zwężeń cewki moczowej prącia. [siła zalecenia: B; poziom dowodów: 3] • W większości przypadków augmentacyjnej rekonstrukcji cewki moczowej, przeszczepy są preferowane zamiast płatów (szczególnie w cewce opuszkowej). Jest to związane z większym ryzykiem powikłań przy użyciu płatów w porównaniu z przeszczepami, przy zbliżonej skuteczności. [siła zalecenia: B; poziom dowodów: 2] • Jednoetapowa augmentacja prącia (substytucja) rekonstrukcji cewki moczowej jest mniej skuteczna niż procedura etapowa, z wyjątkiem starannie wyselekcjonowanych grup. [siła zalecenia: B; poziom dowodów: 3] • Nie ma znaczącej różnicy w wynikach między brzuszny, boczny, grzbietowy lub kombinowany podejściem do augmentacji (substytucji) rekonstrukcji cewki moczowej. [siła zalecenia: A; poziom dowodów: 2] • Należy unikać procedur substytucji cewki moczowej. [siła zalecenia: A; poziom dowodów: 3-4] • W miarę możliwości należy unikać nacinania skóry moszny ze względu na wysokie ryzyko powikłań. [siła zalecenia: A; poziom dowodów: 3] • Błona śluzowa jamy ustnej jest najbardziej wszechstronnym materiałem do augmentacji (substytucji). [siła zalecenia: A; poziom dowodów: 3] • Błonę śluzową jamy ustnej należy uznać za materiał zastępczy z wyboru do rekonstrukcji zwężenia wtórnego do lizająco twardzinowego. [siła zalecenia: A; poziom dowodów: 3] • Ani błona śluzowa pęcherza moczowego, ani błona śluzowa okrężnicy nie są zalecane do stosowania jako podstawowe alternatywy dla długotrwałej augmentacji w przypadkach lizająco twardzinowego, ponieważ wymagają bardziej inwazyjnego podejścia do pobierania. [siła zalecenia: C; poziom dowodów 3] • Nie ma dowodów na to, że przecięcie ciała gąbczastego podczas pierwotnej procedury augmentacji (substytucji) prowadzi do gorszych wyników. [siła zalecenia: B; poziom dowodów: 2] • Obiektywna ocena za pomocą uretrografii lub endoskopii jest zalecana w celu określenia wskaźnika powodzenia operacji pod względem nawrotu zwężenia. [siła zalecenia: A; poziom dowodów: 4] • W przypadku rozległego zwężenia ze słabo unaczynionym podłożem przeszczepu nie jest wskazane zastosowanie jakiegokolwiek techniki wymagającej wrastania endogennych komórek nabłonka i fibroblastów przy użyciu macierzy bezkomórkowej. Potencjalne zastosowanie inżynierii tkankowej pozostaje przedmiotem badań, w związku z czym nie powinna być ona stosowana poza badaniami zatwierdzonymi przez komisję etyczną. Przyszłe badania powinny koncentrować się na opracowaniu matryc nasączonych komórkami, które mogą być stosowane w przypadku długich zwężeń z rozległym włóknieniem gąbczastym lub słabo unaczynionym podłożem przeszczepu. [siła zalecenia: B; poziom dowodów: 3] <p>POSTĘPOWANIE W ZWĘŻENIU UJŚCIA CEWKI MOCZOWEJ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meatotomia lub meatoplastyka są zazwyczaj skuteczne i stanowią zalecany sposób postępowania. Dylatacja, jeśli jest skuteczna, wymaga wielokrotnego rozszerzania przez dłuższy czas i z tego powodu nie jest zalecana. [siła zalecenia: A]. <p>POSTĘPOWANIE W STANACH OSTRYCH URAZÓW MIEDNICY Z USZKODZENIEM CEWKI MOCZOWEJ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na wysokie wskaźniki powikłań nie należy wykonywać wczesnej otwartej pierwotnej operacji naprawy tylnej części spojenia łonowego ani operacji polegającej na wyrównaniu/ustawieniu cewki. [siła zalecenia: A] • U pacjentów ze współistniejącymi urazami pęcherza moczowego, szyi pęcherza moczowego lub odbytnicy należy wykonać natychmiastową otwartą pierwotną operację naprawczą tych urazów i wyrównanie/ustawienie cewki, aby uniknąć późniejszego nietrzymania moczu lub posocznicy. [siła zalecenia: A]

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Powinno się rozważyć wczesne endoskopowe/endo-urologiczne wyrównanie/ustawienie cewki wykonane przez urologa, pod warunkiem, że pacjent jest stabilny i dostępne są odpowiednie narzędzia i sprzęt. [siła zalecenia: B] • Wyrównanie/ustawienie powinno się wykonać poprzez delikatne, proste cewnikowanie wsteczne lub za pomocą różnych procedur, które obejmują użycie elastycznego cystoskopu i wstecznego przejścia przewodu prowadzącego lub kombinacji elastycznych i sztywnych cystoskopów przechodzących przez lub w kierunku wstecznym przez przewód nadłonowy. [siła zalecenia: B] • W przypadku powodzenia cewnikowanie powinno być ono utrzymywane przez 3 do 6 tygodni. [siła zalecenia: B] • Inną akceptowaną alternatywą jest cystostomia z cewnikiem nadłonowym jako leczenie z wyboru lub po nieudanej próbie wczesnego cewnikowania. Umieszczenie może być wykonane w czasie laparotomii ratunkowej, jeśli konieczna jest operacja z powodu innych urazów lub przezskórnie pod kontrolą ultrasonograficzną. [siła zalecenia: A] <p>OPERACJE REKONSTRUKCJI W PRZYPADKU OBLITERACYJNYCH ZWĘŻEŃ CEWKI MOCZOWEJ</p> <ul style="list-style-type: none"> • O ile to możliwe, operacja ta powinna być wykonywana przez doświadczonego chirurga posiadającego umiejętności w zakresie wszystkich alternatyw technicznych, które mogą być konieczne, ponieważ może nie być możliwe przewidzenie rodzaju wymaganej naprawy. [siła zalecenia: B] • W przypadku opóźnionej rekonstrukcji zaleca się progresywne podejście chirurgiczne w linii środkowej krocza. [siła zalecenia: B] • Można zastosować standardową lub rozszerzoną pozycję litotomijną. Jednak przedłużona pozycja litotomijna powinna być ograniczona do 5 godzin, aby uniknąć powikłań w obrębie kończyn dolnych. [siła zalecenia: B] • Wskaźniki wskazujące na konieczność przeprowadzenia skomplikowanej operacji naprawczej krocza/przez-łonowej obejmują, wskaźnik gapometrii/uretometrii (ang. <i>gapometry/urethrometry index</i>) (długość defektu/długość cewki opuszkowej) > 0,35, długość szczeliny cewki moczowej < 2,5 cm i boczne przemieszczenie gruczołu krokowego. W takich przypadkach chirurg musi być przygotowany na złożoną procedurę. [siła zalecenia: B] • Pubektomia pozostaje ważnym uzupełnieniem w przypadku uretroplastyki zespoleniowej zwężeń opuszkowo-błoniastych cewki moczowej, a chirurdzy powinni być biegli w wykonywaniu tego typu operacji dla każdego rodzaju urazu cewki moczowej po złamaniu miednicy. [siła zalecenia: B] • W niektórych rzadkich przypadkach zwężeń opuszkowo-błoniastych, gdy wymagana jest zwiększona długość cewki moczowej, warto zastosować zmianę przebiegu cewki moczowej. [siła zalecenia: B] • Szeroko otwarta szyja pęcherza moczowego z prostokątnymi krawędziami w cystografii i widocznymi bliznami w cystoskopii wstępnej wskazuje na możliwe uszkodzenie zwieracza wewnętrznego, dlatego pacjent powinien zostać poinformowany o prawdopodobieństwie pooperacyjnego nietrzymania moczu. [siła zalecenia: B] • W przypadku pomyślnego wykonania uretroplastyki przez krocze, rekonstrukcja szyi pęcherza moczowego (jeśli jest konieczna) może zostać przełożona na kolejny termin. W przypadku zabiegów przezbrzusznym rekonstrukcję szyi pęcherza moczowego można wykonać podczas tej samej operacji. [siła zalecenia: C] • W przypadku nieudanego zabiegu uretroplastyki zespoleniowej zwężeń opuszkowo-błoniastych zaleca się ponowne wykonanie tego samego zabiegu, jeśli dostępna jest odpowiednia długość cewki opuszkowej. W przypadku braku wystarczającej długości cewki opuszkowej, alternatywą jest uretroplastyka z użyciem płata skóry prącia lub uretroplastyka etapowa z dostępu kroczonego lub brzuszno-kroczonego. [siła zalecenia: B] <p>ZŁOŻONE PRZYPADKI I KOMPLIKACJE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie pourazowego nietrzymania moczu powinno być zindywidualizowane. Naprawa/rekonstrukcja szyi pęcherza moczowego, sztuczny zwieracz cewki moczowej i stworzenie alternatywnej drogi odprowadzenia moczu są zalecanymi alternatywami. [siła zalecenia: B] • Istnieją pewne dowody na to, że wczesne zastosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) może poprawić funkcję erekcji po urazie cewki moczowej. [siła zalecenia: C] • Leczenie pourazowej przetoki cewki moczowej powinno być zindywidualizowane. Podejście chirurgiczne powinno zapewniać dużą ekspozycję przetoki, przewód przetoki powinien zostać całkowicie wycięty i należy zastosować dobrze unaczyniony płąt. [siła zalecenia: B] <p>TYLNE ZWĘŻENIE CEWKI MOCZOWEJ PO LECZENIU RAKA PROSTATY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po brachyterapii zwężenie cewki moczowej jest najczęstszym długoterminowym poważnym działaniem niepożądanym ze strony układu moczowego, [poziom dowodów: 2-3] a większość zwężeń, które rozwijają się w ciągu 2-5 lat, występuje w okolicy części opuszkowo-błoniastej. [poziom dowodów: 2-3] Czynniki ryzyka obejmują starszy wiek, rasę inną niż biała, niskie dochody,

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>więcej chorób współistniejących, terapię skojarzoną z EBRT lub terapią hormonalną oraz wcześniejszą TURP w wywiadzie. [poziom dowodów: 2-3]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwężenie cewki moczowej po radioterapii wiązką zewnętrzną zwiększa się wraz z długoterminową obserwacją. [poziom 2-3] Ratunkowa radykalna prostatektomia wiąże się z najwyższym wskaźnikiem występowania zwężeń. [poziom dowodów: 3] • Po krioterapii może wystąpić niedrożność gruczołu krokowego związana ze złuszczeniem tkanki. [poziom dowodów: 3] Rozgrzanie cewki moczowej jest stosowane w celu zminimalizowania złuszczenia i zapobieżenia wystąpieniu zwężenia. [poziom dowodów: 3] • Po zastosowaniu skoncentrowanych ultradźwięków o wysokiej intensywności (ang. <i>high-intensity focused ultrasound</i>, HIFU) może wystąpić martwicze złuszczenie gruczołu krokowego, wymagające TURP. [poziom 3] TURP przed lub po zastosowaniu HIFU może zmniejszyć rozwój niedrożności odpływu pęcherza moczowego. [poziom 3] Nadal może wystąpić długotrwały przykurcz szyi pęcherza moczowego. [poziom dowodów: 3] • Pacjenci z niską masą resekcji gruczołu krokowego (podczas TURP z powodu łagodnego przerostu gruczołu krokowego) są predysponowani do występowania przykurczu szyi pęcherza moczowego. [poziom dowodów: 2-3] • Przed operacją podstawowa ocena pacjenta powinna składać się z wywiadu, badania fizykalnego, analizy moczu i pomiaru ilości zalegającego moczu po mikcji. [siła zalecenia: A; poziom dowodów: 1-2] Zaleca się badanie moczu (analiza moczu, posiew i test przesiewowy wrażliwości/esterazy leukocytów) i krwi (azot mocznikowy we krwi, kreatynina, glukoza, PSA). Cystoskopia i odpowiednie obrazowanie dróg moczowych są pomocne w prowadzeniu terapii. [siła zalecenia: B; poziom dowodów: 2-3] Urodynamiczna ocena może być pomocna w ocenie zaburzeń oddawania moczu/nietrzymania moczu. [siła zalecenia: C; poziom dowodów: 3] • Po napromienianiu zaleca się stopniowe podejście do leczenia, począwszy od procedur endourologicznych. Można je połączyć z samodzielną dylatacją. Niepowodzenia w leczeniu mogą wymagać bardziej inwazyjnych metod, w tym stentów, otwartej rekonstrukcji lub stworzenia alternatywnej drogi odprowadzenia moczu. [siła zalecenia: C; poziom dowodów: 3] • W przypadku zwężeń zespolenia pęcherzowo-moczowodowego po radykalnej prostatektomii zaleca się stopniowe podejście do leczenia, począwszy od procedur endourologicznych. Można je połączyć z samodzielną dylatacją. Niepowodzenia w leczeniu mogą wymagać bardziej inwazyjnych metod, w tym stentów, otwartej rekonstrukcji lub stworzenia alternatywnej drogi odprowadzenia moczu [poziom 3; C] Współistniejące lub wynikające z tego nietrzymanie moczu może wymagać dodatkowej oceny i operacji. [siła zalecenia: C; poziom dowodów: 3]

[Opracowanie własne AOTM/T]

4.7.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 5 dokumentów stanowiących wytyczne lub konsensus ekspertów dotyczących m.in. postępowania terapeutycznego w populacji mężczyzn ze zwężeniem cewki moczowej. Obszar, którego dotyczyły analizowane dokumenty obejmował Europę (EAU 2024), Stany Zjednoczone (AUA 2023), Kanadę (CUA 2020), Wielką Brytanię (BAGURS 2021) oraz zasięg międzynarodowy (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 jedynie, że autologiczne przeszczepy błony śluzowej jamy ustnej wyhodowane w ramach inżynierii tkankowej nie powinny być stosowane, poza ramami badania klinicznego (EAU 2024).

W każdym z analizowanych dokumentów wskazuje się, że podejście do leczenia pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej jest uzależnione przede wszystkim od lokalizacji zwężenia, jego długości, etiologii oraz objawów towarzyszących (EAU 2024, AUA 2023, BAGURS 2021, CUA 2020, SIU/ICUD 2010).

Wytyczne zgodnie wskazują leczenie endoluminalne z wykorzystaniem DVIU/rozszerzanie cewki moczowej oraz zastosowanie cewnika nadłonowego jako metody leczenia początkowego u pacjentów, u których nastąpiło zatrzymanie moczu (EAU 2024, AUA 2023, BAGURS 2021, CUA 2020, SIU/ICUD 2010).

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/rozszerzenia 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).

U pacjentów z nawracającym zwężeniem cewki moczowej, u których nie jest możliwe wykonanie uretroplastyki po zabiegu DVIU/rozszerzeniu cewki moczowej, można zalecić samocewnikowanie (AUA 2023, BAGURS 2021), okresowe samodzielne rozszerzanie cewki moczowej (EAU 2024, SIU/ICUD 2010) lub kortykosteroidy podawane do wnętrza cewki moczowej (EAU 2024). W przypadku nawracających zwężeń opuszkowych opcję terapeutyczną stanowi użycie tymczasowego (EAU 2024) lub stałego stentu (SIU/ICUD 2010) lub zabieg rozszerzenia cewki moczowej za pomocą balonu powlekanego paklitakselem (EAU 2024, AUA 2023).

Pacjenci ze zwężeniami cewki moczowej powinni być kierowani do specjalistycznych ośrodków w celu wykonania uretroplastyki (BAGRUS 2021).

A. URETROPLASTYKA PRZEDNIEGO ODCINKA CEWKI MOCZOWEJ

Zwężenie części opuszkowej cewki moczowej

Krótkie zwężenia [<2 cm (AUA 2023, SIU/ICUD 2010); $<2-3$ cm (EAU 2024)]

W przypadku krótkich pourazowych zwężeń opuszkowych, niemal obliteracyjnych, europejskie wytyczne są zgodne, że należy zastosować tEPA (EAU 2024, BAGURS 2021). Natomiast u pacjentów bez urazu krocza zalecaną opcję leczenia stanowi ntEPA (EAU 2024, BAGURS 2021) lub tEPA (BAGURS 2021) oraz uretroplastyka augmentacyjna zespoleniowa (EAU 2024). Wytyczne AUA także wskazują m.in. uretroplastykę w krótkich zwężeniach części opuszkowej cewki moczowej (AUA 2023). Starsze wytyczne zalecają EPA w przypadku krótkich zwężeń opuszkowych, niezależnie od etiologii i wcześniejszego leczenia (SIU/ICUD 2010).

Długie zwężenia [$>2-3$ cm (EAU 2024); >2 cm (AUA 2023); $2-4$ cm (SIU/ICUD)]

Europejskie wytyczne, w przypadku długich zwężeń niekwalifikujących się do EPA, zalecają uretroplastykę augmentacyjną (EAU 2024, BAGURS 2021), także w przypadku występowania krótkich, niemal obliteracyjnych, fragmentów w obrębie całego zwężenia cewki moczowej (EAU 2024). Starsze wytyczne zalecają EPA w przypadku dłuższych zwężeń w proksymalnej części opuszkowej, natomiast uretroplastykę augmentacyjną zalecają w przypadku zwężeń o długości >2 cm w dystalnej części opuszkowej cewki moczowej, gdzie wykonanie EPA nie jest możliwe (SIU/ICUD 2010). Natomiast amerykańskie wytyczne wskazują ogólnie uretroplastykę jako terapię pierwszego rzutu leczenia długich zwężeń opuszkowych z uwagi na niski wskaźnik powodzenia DVIU/rozszerzenia w przypadku długich zwężeń (AUA 2023). Wytyczne europejskie zwracają uwagę, że jeśli jest wykonywany ponowny zabieg otwartej uretroplastyki (ReDo), należy wykonać uretroplastykę augmentacyjną z wykorzystaniem błony śluzowej jamy ustnej w przypadku długich zwężeń opuszkowych (EAU 2024).

Uretroplastyka augmentacyjna – zalecenia

Jednoetapowa vs etapowa

Etapowa uretroplastyka stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów ze złożonym zwężeniem cewki moczowej przedniej niekwalifikujących się do jednoetapowej uretroplastyki (np. gdy występuje miejscowa przetoka, nieprawidłowe ujście moczu, ropień lub rak, po niepowodzeniu wcześniejszej uretroplastyki, lub gdy zwężenie jest spowodowane radioterapią lub liszajem twardzinowym, a także w przypadku ciężkich zwłóknień gąbczastych) (EAU 2024). Wytyczne amerykańskie wskazują obie techniki tj.: jednoetapową i etapową rekonstrukcję jako dostępne metody leczenia w przypadku długich wielosegmentowych zwężeń (AUA 2023).

Jednoetapowa operacja nie jest zalecana w przypadku zastępowania wyciętego fragmentu cewki moczowej płacami lub przeszczepami (BAGURS 2021).

Materiał do przeszczepu

Wytyczne amerykańskie wskazują błonę śluzową jamy ustnej, płat powięziowo-skórny prącia lub ich kombinację jako możliwe źródła pochodzenia przeszczepu do przeprowadzenia zabiegu uretroplastyki wśród pacjentów z dłuższymi zwężeniami cewki moczowej. Błona śluzowa jamy ustnej stanowi materiał pierwszego wyboru. Wskazywany jest także przeszczep pochodzący z błony śluzowej języka, jako równoważny z pochodzącym z błony śluzowej policzka (AUA 2023). Podobnie wytyczne europejskie wskazują, że błona śluzowa policzka jest obecnie najczęściej stosowanym przeszczepem. Wytyczne wskazują, na możliwość wykorzystania skóry prącia, jeśli błona śluzowa policzka/języka nie jest dostępna, odpowiednia lub akceptowana przez pacjenta do rekonstrukcji. Do uretroplastyki ReDo rekomendowany jest przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (EAU 2024). Wytyczne z Wielkiej Brytanii wskazują błonę śluzową jamy ustnej (z policzka lub języka) jako materiał z wyboru, jeśli przeszczep z wykorzystaniem płata skóry nie jest możliwy lub przeciwwskazany (BAGURS 2021).

Zwężenie części prąciowo-opuszkowej cewki moczowej oraz zwężenia obejmujące całą cewkę moczową przednią

Należy zastosować różne techniki leczenia zwężenia części prąciowo-opuszkowej cewki moczowej, jeśli jedna metoda nie jest w stanie wyleczyć całej długości zwężenia (EAU 2024, BAGURS 2021).

Zwężenie części prąciowej cewki moczowej

Pacjentom należy zaproponować uretroplastykę augmentacyjną (jednoetapową lub etapową) z uwzględnieniem wcześniejszych interwencji (EAU 2024, BAGURS 2021). Nie należy proponować EPA pacjentom ze zwężeniem części prąciowej cewki moczowej (BAGURS 2021) o długości >1 cm, ze względu na ryzyko wystąpienia struny prącia (EAU 2024). Wytyczne amerykańskie zalecają ogólnie uretroplastykę w przypadku zwężeń części prąciowej cewki moczowej (AUA 2023). Starsze wytyczne wskazują na mniejszą skuteczność jednoetapowej uretroplastyki augmentacyjnej części prąciowej cewki moczowej w porównaniu z dwuetapową (SIU/ICUD 2010). Izolowane zwężenia cewki moczowej prącia są skutecznie leczone przy użyciu płata skóry prącia „onlay” (BAGURS 2021, SIU/ICUD 2010).

Zwężenia dystalnej części cewki moczowej (zwężenie ujścia cewki moczowej i dołu łódkowatego)

U pacjentów z dystalnym zwężeniem cewki moczowej początkowo można zastosowywać dylatację lub meatotomię (AUA 2023, BAGURS 2021, SIU/ICUD 2010), opcję terapeutyczną stanowi otwarta meatoplastyka (EAU 2024, BAGURS 2021, SIU/ICUD 2010) lub dystalna uretroplastyka (EAU 2024, AUA 2023).

B. URETROPLASTYKA TYLNEGO ODCINKA CEWKI MOCZOWEJ

Pourazowe zwężenie tylnej cewki moczowej

Doraźne leczenie zwężenia cewki moczowej spowodowanej urazem miednicy obejmuje jedną próbę cewnikowania, w przypadku niepowodzenia, wprowadzenie rurki nadłonowej (BAGURS 2021). Opóźniona uretroplastyka powinna stanowić standard leczenia u pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej spowodowanym urazem miednicy (BAGURS 2021, AUA 2023). Wytyczne europejskie wskazują, że w ww. populacji pacjentów, należy wykonać zabieg EPA z dostępem kroczowym w przypadku zwężeń obliteracyjnych, a także w przypadku zwężeń nieobliteracyjnych po nieudanym zabiegu endoluminalnym (EAU 2024). Ostateczna rekonstrukcja cewki moczowej powinna być planowana dopiero po ustabilizowaniu głównych urazów i bezpiecznym przygotowaniu pacjenta do zabiegu uretroplastyki (AUA 2023). Można wykonać kolejną uretroplastykę po pierwszej nieudanej uretroplastyce u zdeterminowanych pacjentów, którzy nie akceptują leczenia endoluminalnego lub metod polegających na stworzeniu alternatywnej drogi odprowadzenia moczu (EAU 2024).

Nieurazowe zwężenie tylnej cewki moczowej

Zwężenia opuszkowo-błoniaste

Można zastosować EPA lub uretroplastykę augmentacyjną w przypadku krótkich (<2,5 cm) zwężeń opuszkowo-błoniastych wywołanych radioterapią, opornych na leczenie endoskopowe. Natomiast uretroplastyka augmentacyjna jest rekomendowana w przypadku długich (>2,5 cm) zwężeń opuszkowo-błoniastych wywołanych radioterapią (EAU 2024). Starsze wytyczne w przypadku nieudanego zabiegu

EPA zwężeń opuszkowo-błoniastych zalecają ponowne wykonanie tego samego zabiegu, jeśli dostępna jest odpowiednia długość cewki opuszkowej. W przypadku braku wystarczającej długości cewki opuszkowej, alternatywą jest uretroplastyka z użyciem płata skóry prącia (SIU/ICUD 2010).

Zwężenia szyi pęcherza moczowego

U pacjentów można wykonać rozszerzenie, nacięcie szyi pęcherza moczowego lub resekcję przezcewkową w przypadku przykurczu szyi pęcherza moczowego po endoskopowym zabiegu prostaty lub prostatektomii (AUA 2023). Chirurdzy mogą wykonać rekonstrukcję chirurgiczną w przypadku nawracającego zwężenia szyi pęcherza moczowego lub zwężenia zespolenia pęcherzowo-moczowodowego po prostatektomii (AUA 2023). Można wykonać rekonstrukcję szyi pęcherza moczowego za pomocą plastyki Y-V lub T w przypadku opornego na leczenie zwężenia szyi pęcherza moczowego (EAU 2024).

C. URETROLPASTYKA – SZCZEGÓLNE PRZYPADKI

Liszaj twardzinowy

U pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej, u których zdiagnozowano liszaj twardzinowy, chirurdzy nie powinni wykorzystywać skóry narządów płciowych do rekonstrukcji zwężenia cewki moczowej (EAU 2024, AUA 2023, BAGURS 2021, SIU/ICUD 2010). Opcję terapeutyczną stanowi jednoetapowa uretroplastyka z przeszczepem błony śluzowej jamy ustnej (EAU 2024, BAGURS 2021, SIU/ICUD 2010). Starsze wytyczne podkreślają, że zarówno błona śluzowa pęcherza moczowego, jak i błona śluzowa okrężnicy nie są zalecane jako materiał augmentacyjny u pacjentów z potwierdzonym liszajem twardzinowym (SIU/ICUD 2010).

Nieudana operacja naprawy spodziectwa

Nie należy stosować przeszczepów skóry prącia lub płata u pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej po nieudanym zabiegu naprawy spodziectwa (EAU 2024).

4.8. Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych *European Association of Urology* (EAU 2024) oraz *American Urological Association* (AUA 2023) dotyczących leczenia pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej, za alternatywną opcję terapeutyczną dla rozpatrywanej metody MukoCell® należy uznać uretroplastykę augmentacyjną z użyciem natywnego przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej (ang. *augmentation urethroplasty using native oral mucosa graft*; NOMG)^{76,77}.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, 2674 i 2770 oraz z 2023 r. poz. 605, 650 i 658) w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego znajdują się następujące zabiegi rekonstrukcyjne cewki moczowej mające zastosowanie w leczeniu zwężenia cewki moczowej scharakteryzowane procedurami wg kodów ICD-9⁷⁸.

Tabela 3. Świadczenia charakteryzowane procedurami medycznymi dotyczące leczenia zwężeń cewki moczowej

Kod ICD-9	Nazwa
58.397	Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem

⁷⁶ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, .S, Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

⁷⁷ Wessells, H., Morey, A., Souter, L., Rahimi, L., & Vanni, A. (2023). *Urethral Stricture Disease Guideline Amendment (2023)*. *The Journal of urology*, 210(1), 64–71. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003482>.

⁷⁸ Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2023 r. poz. 870, z późn. zm.). Pozyskano z: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000870/O/D20230870.pdf>, dostęp z 16.04.2024 r.

Kod ICD-9	Nazwa
58.398	Operacja zwężenia cewki i zespolenie kikutów cewki koniec do końca z dostępu nadłonowego i kroczonego
58.481	Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej
58.482	Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego
58.483	Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu skóry pobranego z innej okolicy ciała
58.46	Inna rekonstrukcja cewki

[Opracowanie własne AOTMiT]

4.9. Wybór populacji docelowej

Wskazanie do stosowania przeszczepu MukoCell® zamieszczone na stronie producenta obejmuje leczenie zwężeń cewki moczowej i spodziectwa.

Dostępna literatura wskazuje na ograniczone doświadczenia związane ze stosowaniem MukoCell® u pacjentów z nieudaną operacją spodziectwa (ang. *failed hypospadias repair*) oraz u pacjentów z liszajem twardzinowym (ang. *lichen sclerosus*; LS).

Informacje producenta dostępne na stronach internetowych wskazują, że badania dotyczące MukoCell® były prowadzone wyłącznie wśród mężczyzn i do tej populacji ograniczono niniejszą analizę.

Oszacowanie wielkości populacji

Populację docelową oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów, u których przeprowadzono procedurę obejmującą zabiegi rekonstrukcyjne cewki moczowej w ramach grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej (kod produktu jednostkowego 5.51.01.0011052). Uwzględniono pacjentów, u których w latach 2019–2023 wykonano przynajmniej jedną z poniższych procedur:

- 58.397 Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem,
- 58.398 Operacja zwężenia cewki i zespolenie kikutów cewki koniec do końca z dostępu nadłonowego i kroczonego,
- 58.46 Inna rekonstrukcja cewki,
- 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej,
- 58.482 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego,
- 58.483 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu skóry pobranego z innej okolicy ciała.

W oszacowaniu populacji uwzględniono również pacjentów, u których ww. procedury zostały wykonane z powodu wystąpienia nawrotu zwężenia cewki moczowej.

Średnia roczna liczba pacjentów otrzymująca którąkolwiek z ww. procedur została oszacowana na 281 pacjentów.

Na podstawie danych literaturowych stwierdzono, że wprowadzenie przeszczepu MukoCell®, jako świadczenia gwarantowanego, do leczenia operacyjnego zwężenia cewki moczowej może być związane ze zwiększoną, w porównaniu do ww. procedur, liczbą nawrotów choroby. W związku z tym szacowana roczna liczba pacjentów może wynosić:

- W przypadku wykonania plastyki cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® wyłącznie u pacjentów, którzy poddawani byli procedurze 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej: 137 pacjentów otrzymujących MukoCell® i 169 pacjentów otrzymujących dotychczasowe pozostałe opcje leczenia,

W przypadku założenia, że wszyscy pacjenci z analizowanymi wskazaniami, obecnie leczeni procedurami 58.397, 58.398, 58.46, 58.481, 58.482, 58.483, poddawani są leczeniu operacyjnym z przeszczepem MukoCell®: 344 pacjentów na rok.

Szczegółowy sposób obliczenia populacji pacjentów przedstawiono w rozdziale 10.3.

4.10. Efekty zdrowotne

Polskie wytyczne oceny technologii medycznych⁷⁹ wskazują, że ocena korzyści zdrowotnych powinna być dokonywana w oparciu o analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, do których zaliczane są punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności (ang. *mortality*),
- Przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*),
- Zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life, HRQoL*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą również te, które dotyczą zdarzeń i działań niepożądanych.

Mając na uwadze specyfikę problemu zdrowotnego oraz charakterystykę analizowanej interwencji, we wskazaniu ujętym w niniejszym opracowaniu istotne będą przede wszystkim punkty końcowe związane z przebiegiem choroby, jakością życia związaną ze zdrowiem oraz profilem bezpieczeństwa interwencji. Takie podejście jest zgodne z wytycznymi HTA.

Analizowany problem zdrowotny powoduje szereg istotnych objawów skutkujących m.in. obniżeniem jakości życia, stąd skuteczność interwencji powinna być oceniana pod kątem jej wpływu na zmniejszenie uciążliwości tych objawów i poprawę jakości życia. Z uwagi na podawane przez podmiot odpowiedzialny informacje dotyczące technologii MukoCell®, wskazujące na jej potencjalną przewagę nad obecnie wykonywanymi przeszczepami przede wszystkim w zakresie korzystniejszego profilu bezpieczeństwa, analiza również powinna być ukierunkowana na punkty końcowe związane z powikłaniami będącymi następstwem wykonania przeszczepu komórek wykorzystywanych w zabiegach rekonstrukcji cewki moczowej.

Specyfika wskazania będącego przedmiotem opracowania oraz analiza źródeł naukowych (wytycznych postępowania, przeglądów systematycznych i badań klinicznych) dotyczących zastosowania przeszczepów w leczeniu zwężeń cewki moczowej wskazuje na szczególne znaczenie następujących, istotnych klinicznie, punktów końcowych:

- W zakresie skuteczności:
 - przeżycie wolne od choroby,
 - wskaźnik powodzenia leczenia (ang. *success rate*) definiowany w różny sposób – analiza wytycznych i badań klinicznych wskazuje, że najczęściej określany jest on jako:
 - brak nawrotu zwężenia cewki moczowej (stwierdzany np. podczas uretrografii lub cystoskopii),
 - brak konieczności pooperacyjnej interwencji chirurgicznej lub jakiegokolwiek interwencji związanej ze zwężeniem cewki moczowej,
 - przywrócenie pacjentowi normalnego oddawania moczu przy jednoczesnym utrzymaniu jakości życia pacjenta, zminimalizowaniu objawów i redukcji

⁷⁹ AOTMiT. (2016). *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Warszawa, 2016. Pozyskano z: <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/>, dostęp z 14.05.2024 r.*

nieśprawności (definicja sukcesu leczenia uzależniona w dużej mierze od jakości życia postrzeganej przez pacjenta)^{80,81,82},

- nawrót zwężenia cewki moczowej,
 - odczuwanie bólu w obrębie cewki moczowej po operacji, usunięciu cewnika lub po określonym czasie od wykonania operacji,
 - odczuwanie dolegliwości w miejscu pobrania przeszczepu (ból, zaburzenia czucia, zaburzenia funkcjonalne),
 - powstawanie torbieli/workowatość cewki moczowej,
 - samoistne oddanie moczu po usunięciu cewnika po plastyce cewki moczowej,
 - zmiana szczytowego natężenia przepływu moczu przed operacją vs po operacji,
 - ocena objętość zalegającego moczu po mikcji (ang. *post-void residua*, PVR),
- W zakresie bezpieczeństwa:
 - zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
 - wystąpienie przetoki cewki moczowej,
 - wystąpienie ujścia cewki moczowej wymagającego poszerzenia,
 - powikłania śródoperacyjne i pooperacyjne (w tym zaburzenia erekcji).

⁸⁰ Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E., Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). *European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture*. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.

⁸¹ Jordan, G., Chapple, C., Heyns, C. (2010) *An International Consultation on Urethral Strictures*. Marrakech, Morocco October 13-16. Pozyskano z: https://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/urethral_strictures_2010.pdf, dostęp z 15.05.2024 r.

⁸² Wessells, H., Morey, A., Souter, L., Rahimi, L., & Vanni, A. (2023). *Urethral Stricture Disease Guideline Amendment (2023)*. *The Journal of urology*, 210(1), 64–71. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003482>.

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. Metodyka

W celu identyfikacji dowodów naukowych oceniających leczenie zwężenia cewki moczowej z wykorzystaniem przeszczepu MukoCell®, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Embase, Medline *via* Ovid, oraz Cochrane w dniu 17.04.2024r. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0).

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone według przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia zgodnie ze schematem PICOS (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study*). Nie zastosowano limitów dotyczących daty publikacji dowodów naukowych. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych oraz diagram selekcji PRISMA przedstawiono w Załączniku 4 i 5.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia

Kategoria		Opis
Kryteria włączenia	Populacja docelowa	Pacjenci ze zwężeniem cewki moczowej poddani leczeniu z wykorzystaniem przeszczepu MukoCell®
	Interwencja	Leczenie operacyjne zwężenia cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®
	Komparator	Nie ograniczono
	Punkty końcowe	Punkty końcowe odnoszące się do skuteczności: <ul style="list-style-type: none">Wskaźnik powodzenia (ang. <i>success rate</i>),Wskaźnik nawrotów (ang. <i>recurrence rate</i>)Niepowodzenie operacji (ang. <i>surgical failure</i>)Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>) Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">Powikłania w miejscu pobrania przeszczepu tj. w jamie ustnej (ang. <i>oral morbidity</i>)Powikłania w miejscu operacji (ang. <i>surgical site complication</i>)
	Metodyka badań klinicznych	Do przeglądu włączano dowody naukowe o najwyższym poziomie wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zawartą w Wytycznych oceny technologii medycznych (wersja 3.0) ⁸³ : przeglądy systematyczne, RCT, badania eksperymentalne oraz badania obserwacyjne. Do głównej analizy nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.*
Kryteria wykluczenia	Z analizy wykluczono następujące publikacje: <ul style="list-style-type: none">Przeglądy niesystematyczne, badania wtórne, badania opisowe typu opis przypadku.Doniesienia naukowe w języku innym niż polski i angielski,Badania <i>in vitro</i> i na zwierzętach,Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych*	

*Opis zidentyfikowanych abstraktów konferencyjnych opisujących przypadki pacjentów, u których zastosowano przeszczep MukoCell® przedstawiono w dodatkowym rozdziale [Opracowanie własne AOTMiT]

Proces selekcji badań został przeprowadzony dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia i wyłączenia. Selekcję badań/publikacji prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję przeprowadziło dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem trzeciego analityka). Ekstrakcja przeprowadzana była przez jednego analityka i następnie weryfikowana przez drugą osobę. Ograniczenia danych naukowych przedstawiono w Rozdziale 5.8.

⁸³ AOTMiT. (2016). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) wersja 3.0. Pozyskano z: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp z 22.04.2024 r.

5.2. Charakterystyka badań włączonych

Do analizy włączono 7 publikacji, w tym 2 przeglądy systematyczne i 5 badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo rekonstrukcji cewki moczowej (uretroplastykę) z zastosowaniem produktów inżynierii tkankowej MukoCell®. Charakterystykę i wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1. Przeglądy systematyczne

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne: Barbagli 2020 oraz Pastorek 2021. W obu publikacjach populację stanowili pacjenci ze zwężeniem cewki moczowej lub spodziectwem/nieudaną operacją spodziectwa.

Tabela 5. Charakterystyka przeglądów systematycznych Barbagli 2020 i Pastorek 2021

Badanie	Kryteria selekcji	Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądzie
<p>Barbagli 2020⁸⁴</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności uretroplastyki z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek nabłonkowych pochodzących z błony śluzowej jamy ustnej lub dróg moczowych wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej u pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej lub spodziectwem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> styczeń 1990 r. – czerwiec 2018 r.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci (dorośli mężczyźni i chłopcy) ze zwężeniem cewki moczowej lub spodziectwem</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania raportujące użyteczność kliniczną zastosowania metod inżynierii tkankowej u ludzi, badania, których abstrakty konferencyjne zostały zaprezentowane na spotkaniach European Association of Urology i American Urological Association w ciągu ostatnich 10 lat</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> badania z odmiennym niż założony przedmiotem badania (rekonstrukcja cewki moczowej przy użyciu hodowanych komórek nabłonka dróg moczowych lub błony śluzowej jamy ustnej metodą inżynierii tkankowej), badania, w których biomateriał użyty był wyłącznie w laboratorium lub w badaniach</p>	<p><u>Włączone badania:</u> N=8 badań⁸⁶, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (Ram-Liebig 2017), badanie opisowe typu seria przypadków (Barbagli 2018⁸⁷, Bhargava 2008, Raya-Rivera 2011, Romagnoli 1990, Romagnoli 1993, Fossum 2012, Ram-Liebig 2015) <p><u>Okres badań:</u> 1990 – 2017</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów: N=125, zakres: 2-99 Dorośli mężczyźni: N=104, chłopcy: N=21 Etiologia: zwężenie cewki moczowej: N=109 pacjentów, spodziectwo: N=16 pacjentów Rodzaj pobranych komórek nabłonkowych: cewka moczowa (N=10 pacjentów), pęcherz moczowy (N=11 pacjentów), błona śluzowa jamy ustnej (N=104 pacjentów)

⁸⁴ Barbagli, G., Heidenreich, A., Zugar, V., Karapanos, L., & Lazzeri, M. (2020). Urothelial or oral mucosa cells for tissue-engineered urethroplasty: A critical revision of the clinical outcome. *Asian journal of urology*, 7(1), 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.12.009>.

⁸⁶ Przepis analityka: autorzy do przeglądu włączyli 6 badań, jednak w opisie pojawiają się dodatkowe badania.

⁸⁷ Przepis analityka: autorzy wskazują, że jest to wieloośrodkowe badanie retrospektywne z prospektywnie zebranymi danymi.

Badanie	Kryteria selekcji	Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądzie
<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Embase (Ovid)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Guido Barbagli pełni rolę doradcy dla UroTiss Europe. Pozostali autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Ocena jakości:</u> nie raportowano.</p> <p><u>Ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu wg AMSTAR 2⁸⁵: krytycznie niska.</u></p> <p>Ocena wynika z więcej niż jednej negatywnej odpowiedzi w domenach krytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przegląd nie zawiera wyraźnego stwierdzenia, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego opracowaniem; Nie przedstawiono listy wykluczonych badań z przyczynami wykluczenia; Nie zastosowano narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu; Nie wzięto pod uwagę oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych badań w przypadku omówienia wyników przeglądu. 	<p>eksperymentalnych na zwierzętach, badania w innym języku niż angielski, brak opisu choroby i właściwego okresu obserwacji.</p> <p><u>Interwencja:</u> uretroplastyka z wykorzystaniem przeszczepu komórek nabłonkowych hodowanych metodą inżynierii tkankowej</p> <p><u>Komparator:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 18 – 87 miesięcy</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik powodzenia leczenia <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> nie wskazano</p>	<p><u>Kluczowe wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U dorosłych mężczyzn (N=99) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których zastosowano uretroplastykę z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej wskaźnik powodzenia leczenia wyniósł 85% w średnim okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące (Ram-Liebig 2017). Wstępne wyniki dla MukoCell® na populacji 70 pacjentów nie wykazały żadnych śródoperacyjnych i pooperacyjnych działań niepożądanych. W badaniu Ram-Liebig 2015 w populacji mężczyzn ze zwężeniem przedniej cewki moczowej (N=21), u których zastosowano MukoCell® wskaźnik powodzenia leczenia wyniósł 80,9% w średnim okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy. Podobny wynik (84,2%) osiągnęli mężczyźni z takim samym wskazaniem (N=38) po przeszczepie MukoCell® w średnim okresie obserwacji wynoszącym 55 miesięcy w badaniu Barbagli 2018. U dorosłych mężczyzn (N=5) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej związanym z liszajem twardzinowym narządów płciowych, u których zastosowano uretroplastykę z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (inny niż MukoCell®) w średnim okresie obserwacji równym 33,6 miesiące wskaźnik powodzenia leczenia wyniósł 0% (Bhargava 2008). U chłopców (N=5) z urazowym zwężeniem tylnej cewki moczowej, u których do rekonstrukcji cewki moczowej wykorzystano komórki mięśniowe i autologiczne komórki nabłonkowe pęcherza moczowego odnotowano 100% wskaźnik powodzenia leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 71 miesięcy (Raya-Rivera 2011). Wynik 100% w zakresie wskaźnika powodzenia leczenia uzyskano również u chłopców (Romagnoli 1990: N=2, Romagnoli 1993: N=8) ze spodziectwem, u których zastosowano uretroplastykę z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek nabłonkowych cewki moczowej w średnim okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy. Taki sam wynik odnotowano również w badaniu Fossum 2012 u chłopców ze spodziectwem (N=6), u których uretroplastykę połączono z autologicznym przeszczepem komórek nabłonkowych pęcherza moczowego w średnim okresie obserwacji wynoszącym 87 mies. <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Większość włączonych badań stanowią serie przypadków na małych próbach.

⁸⁵ AMSTAR 2. (2021). Amstar checklist. Pozyskano z: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php, dostęp z 30.04.2024 r.

Badanie	Kryteria selekcji	Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądzie
		<ul style="list-style-type: none"> • Duża heterogeniczność badań pod względem źródła komórek nabłonkowych, miejsca zwężenia cewki moczowej, etiologii, liczby pacjentów, okresu obserwacji i raportowanych wyników. • Autorzy zwrócili uwagę na to, że: <ul style="list-style-type: none"> ○ większość włączonych badań pochodzi ze sporadycznych i niepotwierdzonych raportów na temat stosowanych technik i wyników, ○ występuje duża różnica w liczbie osób, u których pobrano komórki nabłonkowe z błony śluzowej dróg moczowych (N=21) i jamy ustnej (N=104), ○ istnieje ryzyko ponownej publikacji wyników z tej samej puli przypadków, ○ niepewność w zakresie kosztów, kwestii regulacyjnych, prawnych i finansowych metod inżynierii tkankowej, ○ duża złożoność technik wymagająca specjalistycznych laboratoriów.
<p>Pastorek 2021⁸⁸</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Projekt CEMBAM-Centre for Medical Bio-Additive Manufacturing and Research, ITMS2014+: 313011V358, wspierany przez Operational Programme Integrated Infrastructure ufundowany przez European Regional Development Fund</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności produktów inżynierii tkankowej w rekonstrukcji cewki moczowej</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 1991 r. do 22 września 2021 r.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci (dorośli i dzieci) ze zwężeniem cewki moczowej lub spodziectwem</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w ostatnich 30 latach, przeprowadzone na ludziach, w j. angielskim</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> publikacje nie będące oryginalnymi publikacjami naukowymi, badania nie na ludziach, bez danych klinicznych i niezwiązane z tematem</p> <p><u>Interwencja:</u> uretroplastyka z wykorzystaniem produktów inżynierii tkankowej</p> <p><u>Komparator:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6-87 miesięcy⁸⁹</p>	<p><u>Włączone badania:</u> N=20, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badanie z grupą kontrolną (El-Kassaby 2008) • wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (Ram-Liebig 2017), • badanie opisowe typu seria przypadków (Barbagli 2018, Donkov 2006, le Roux 2005 – badanie pilotażowe, Hauser 2006, Palminteri 2007, Palminteri 2012, Bhargava 2008, Farahat 2009 - badanie preliminarne, Xu 2013, Atala 1999, El-Kassaby 2003, Fossum 2007, Fiala 2007, Raya-Rivera 2011, Fossum 2012, Mandal 2020), • opisy przypadku (Mantovani 2003, Kim 2005) – nie uwzględnione przez autorów w analizie klinicznej. <p><u>Okres badań:</u> 1999 – 2020</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mieszana: dorośli i dzieci w tym w zdecydowanej większości dorośli mężczyźni⁹⁰ • Liczba pacjentów: Zakres: 1-99 pacjentów <p><u>Kluczowe wnioski:</u></p>

⁸⁸ Pastorek, D., Culenova, M., Csobonyeiova, M., Skuciova, V., Danisovic, L., & Ziaran, S. (2021). Tissue Engineering of the Urethra: From Bench to Bedside. *Biomedicines*, 9(12), 1917. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121917>.

⁸⁹ Przepis analityka: wzięto pod uwagę również okres obserwacji 2 opisów przypadków.

⁹⁰ Przepis analityka: brak dostępu do pełnych tekstów badań Atala 1999 oraz El-Kassaby 2003 – populacja nie została sprecyzowana również w przeglądzie Pastorek 2021.

Badanie	Kryteria selekcji	Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądzie
<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed/Medline, Scopus, rejestr ClinicalTrials.gov.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Ocena jakości:</u> nie raportowano.</p> <p><u>Ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu wg AMSTAR 2: krytycznie niska.</u></p> <p>Ocena wynika z więcej niż jednej negatywnej odpowiedzi w domenach krytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie przedstawiono listy wykluczonych badań z przyczynami wykluczenia; • Nie zastosowano narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu; • Nie wzięto pod uwagę oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych badań w przypadku omówienia wyników przeglądu. 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik powodzenia leczenia <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> nie raportowano.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U dorosłych mężczyzn (N=99) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których zastosowano uretroplastykę z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej zaraportowany w 2 ośrodkach wskaźnik powodzenia leczenia wyniósł kolejno 70,8% (46/65 pacjentów) oraz 76,9% (30/39 pacjentów) w średnim okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące. Autorzy przeglądu zwrócili uwagę, że w 2 innych ośrodkach z małą liczbą pacjentów skuteczność wyniosła 0% i 50% (Ram-Liebig 2017). • Zaraportowano 84,2% wskaźnik powodzenia leczenia u mężczyzn (N=38) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których przeprowadzono rekonstrukcję cewki moczowej z wykorzystaniem MukoCell® w średnim okresie obserwacji równym 55 miesiące (Barbagli 2018). • U dorosłych mężczyzn (N=5) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej związanym z lizajem twardzinowym narządów płciowych, u których zastosowano uretroplastykę z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (inny niż MukoCell®) w średnim okresie obserwacji równym 33,6 miesiące wskaźnik powodzenia leczenia wyniósł 0% (Bhargava 2008). • W badaniach Donkov 2006, Hauser 2006, Fiala 2007, Palminteri 2007, Palminteri 2012, Xu 2013, Farahat 2009 oraz le Roux 2005 u dorosłych mężczyzn ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których do operacji rekonstrukcyjnej zastosowano heterogeniczny przeszczep z matrycy kolagenowej pochodzącej z błony podśluzowej jelita cienkiego odnotowano wskaźnik powodzenia leczenia w zakresie: 20% (Hauser 2006) - 89% (Donkov 2006). • 100% wskaźnik powodzenia leczenia zaraportowano u: <ul style="list-style-type: none"> ○ 4 pacjentów z niepowodzeniem operacji spodziectwa z wykonaną uretroplastyką z przeszczepem biologicznie obojętnej matrycy kolagenowej z tkanki podśluzowej pęcherza w średnim okresie obserwacji wynoszącym 22-miesiące (Atala 1999), ○ 6 chłopców ze spodziectwem mosznowym lub kroczoowym, u których zastosowano przeszczep komórek błony śluzowej dróg moczowych hodowanych metodą <i>in vitro</i> na bezkomórkowej skórze właściwej w 52-miesięcznym okresie obserwacji (Fossum 2007), ○ 15 mężczyzn ze złożonym zwężeniem cewki moczowej, u których wykonano przeszczep komórek błony śluzowej policzka vs 66% spośród 15 pacjentów z przeszczepem bezkomórkowej matrycy z pęcherza moczowego w 25-miesięcznym okresie obserwacji (El-Kassaby 2008), ○ 5 chłopców z urazowym zwężeniem tylnej cewki moczowej z wykonanym przeszczepem komórek mięśniowych i autologicznych komórek nabłonkowych pęcherza moczowego w 71-miesięcznym okresie obserwacji (Raya-Rivera 2011),

Badanie	Kryteria selekcji	Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądzie
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 6 chłopców ze spodziectwem mosznowym lub krocowym z zastosowanym przeszczepem komórek nabłonkowych pęcherza moczowego w 87-miesięcznym okresie obserwacji (Fossum 2012). <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdecydowaną większość włączonych badań stanowiły serie przypadków (włączono tylko 1 randomizowane badanie z grupą kontrolną). • Brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy z uwagi na dużą heterogeniczność włączonych badań pod względem: populacji (liczba, uprzednie leczenie), zastosowanego produktu inżynierii tkankowej, techniki wykonania przeszczepu, lokalizacji zwężenia cewki moczowej, okresu obserwacji. • Autorzy zwrócili uwagę na: przeprowadzenie większej liczby RCT, centralizację procedury leczenia, co mogłoby przyczynić się do komercjalizacji i rutynowego stosowania produktów inżynierii tkankowej w operacjach rekonstrukcyjnych cewki moczowej. • Włączone badania nie zawierały protokołów badań.

[Opracowanie własne AOTMiT]

5.2.2. Badania pierwotne

Odnaleziono 5 publikacji pełnotekstowych (Karapanos 2023b, Karapanos 2021, Barbagli 2018, Ram-Liebig 2017, Ram-Liebig 2015), opisujących 4 badania opublikowane w latach 2015-2023, w których oceniono zabieg uretroplastyki z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej u mężczyzn ze zwężeniem cewki moczowej. Metodyka włączonych badań obejmowała:

- Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną gr. kontrolną (Karapanos 2023b),
- Badania opisowe typu seria przypadków (Karapanos 2021, Barbagli 2018, Ram-Liebig 2017, Ram-Liebig 2015).

Włączono również 3 doniesienia konferencyjne (Karapanos 2023a, Karapanos 2020, Karapanos 2019), które opisują badanie przedstawione w publikacji pełnotekstowej Karapanos 2023b.

Tabela 6. Charakterystyka badań pierwotnych

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Karapanos 2023b⁹¹ Karapanos 2023a⁹² Karapanos 2021⁹³ Karapanos 2020⁹⁴ Karapanos 2019⁹⁵</p>	<p>Cel: Karapanos 2023: Porównanie śródkresowych efektów chirurgicznych i powikłań w obrębie jamy ustnej, u pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki augmentacyjnej z wykorzystaniem inżynierii tkankowej (ang. <i>autologous tissue-engineered oral mucosa graft</i>, TEOMG) o nazwie MukoCell® w porównaniu z natywnym przeszczepem błony śluzowej jamy ustnej (ang. <i>native oral mucosa graft</i>, NOMG).</p> <p>Badanie zostało opisane w dwóch publikacjach. W publikacji Karapanos 2023 okres obserwacji wynosił 52 mies., a w publikacji Karapanos 2021 38 mies.</p> <p>Karapanos 2021: ocena śródkresowej skuteczności i bezpieczeństwa jednoetapowej plastyki cewki moczowej z augmentacją przednią z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej wykonanego metodą inżynierii tkankowej (MukoCell®)</p>	<p>Populacja: Dorośli mężczyźni ze zdiagnozowanym zwężeniem przedniej cewki moczowej >2 cm</p> <p>Kryteria włączenia: zwężenie przedniej cewki moczowej >2 cm, pacjenci poddani uretroplastyce augmentacyjnej metodą inżynierii tkankowej (TEOMG) lub natywnym przeszczepem błony śluzowej (NOMG)</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Karapanos 2023: Zwężenia cewki moczowej przednie i tylne <2 cm; wcześniejsze leczenie zwężenia cewki moczowej przez zespolenie metodą „end-to-end” lub poprzez wykonywane wieloetapowej uretroplastyki, okres obserwacji <24 mies. Karapanos 2021: Zwężenia cewki moczowej przednie <2 cm, tylne zwężenie cewki moczowej po złamaniu miednicy. 	<p>Punkty końcowe dotyczące skuteczności: Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowity wskaźnik powodzenia zabiegu chirurgicznego⁹⁶ (ang. <i>success rate</i>; SR) (Karapanos 2023, Karapanos 2021) Ocena jamy ustnej wg niezwalidowanego kwestionariusza obejmującego 5 domen po 3 tyg. 6 mies. i 12 mies. od zabiegu⁹⁷. (Karapanos 2023) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki Kwestionariusza Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Prostaty (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i>; IPSS) (Karapanos 2023), Uroflowmetria (Karapanos 2023),

⁹¹ Karapanos, L., Knorr, V., Halbe, L., Schmutz, M., Ergashev, B., & Heidenreich, A. (2023). Comparison of oral morbidity and mid-term efficacy of anterior urethroplasty using an autologous tissue-engineered graft (MukoCell®) versus native oral mucosa graft. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*, 30(11), 1000–1007. <https://doi.org/10.1111/iju.15247>.

⁹² Karapanos, L., Knorr, V., Halbe, L., Schmutz, M., Ergashev, B., Heidenreich, A. (2023). Impact on postoperative oral morbidity and mid-term efficacy of anterior urethroplasty using an autologous tissue-engineered oral mucosa graft (MukoCell®) versus native oral mucosa graft. *The Journal of Urology*, 209(suppl. 4). <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003333>.10.

⁹³ Karapanos, L., Akbarov, I., Zugor, V., Kokx, R., Hagemeyer, A., & Heidenreich, A. (2021). Safety and mid-term surgical results of anterior urethroplasty with the tissue-engineered oral mucosa graft MukoCell®: A single-center experience. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*, 28(9), 936–942. <https://doi.org/10.1111/iju.14606>.

⁹⁴ Karapanos, L., Akbarov, I., Zugor, V., Barbagli G., Heidenreich, A. Mid-term results of anterior urethroplasty with tissue-engineered oral mucosa graft MukoCell®. (2020). *The Journal of Urology*, 203, e894. <https://doi:10.1097/JU.0000000000000929>.012.

⁹⁵ Karapanos, L., Akbarov, I., Zugor, V., Akbarov, I., Eich, C., Heidenrich, A. (2019). Augmentation urethral reconstruction using tissue-engineered oral mucosa graft MukoCell®. *The Journal of Urology*, 201(suppl. 4). <https://doi.10.1097/01.JU.0000555760.66774.d6>.

⁹⁶ Niepowodzenie chirurgiczne (ang. *surgical failure*) zdefiniowano jako spadek Qmax o <15 ml/s, brak przejścia cystoskopu 16 Fr przez cewkę moczową lub konieczność dalszej instrumentacji.

⁹⁷ Kwestionariusz zawierał 4 pytania dychotomiczne (tak/nie) dotyczące: występowania bólu jamy ustnej, sztywności jamy ustnej, zaburzeń czucia, w tym drętwienie lub zmiany czucia, zaburzeń czynnościowych występujących podczas mówienia, jedzenia, picia, uśmiechania się lub gwizdania. Piąte pytanie, zawierające numeryczną skalę oceny (od braku obciążenia do bardzo dużego obciążenia) dotyczyło obciążenia wynikającego z występowania objawów ze strony jamy ustnej na codzienne funkcjonowanie. Oceniono wpływ występowania objawów ze strony jamy ustnej na jakość życia.

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe																																																															
	<p>Typ badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Karapanos 2023: jednośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną Karapanos 2021: jednośrodkowe badanie opisowe typu seria przypadków <p>Ośrodek: ośrodek o trzecim stopniu referencyjności w Niemczech</p> <p>Okres rekrutacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Karapanos 2023: styczeń 2016 - lipiec 2020 Karapanos 2021: czerwiec 2016 – maj 2019 <p>Interwencja: Uretroplastyka augmentacyjna z wykorzystaniem inżynierii tkankowej (TEOMG) o nazwie MukoCell®</p> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> Karapanos 2023: Uretroplastyka augmentacyjna z użyciem natywnego przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej (NOMG) Karapanos 2021: brak 	<p>Charakterystyka pacjentów Karapanos 2023:</p> <table border="1" data-bbox="918 268 1473 1257"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>MukoCell®</th> <th>NOMG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>77</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td>Wiek (mediana, IQR)</td> <td>60 (45-72)</td> <td>59 (46-71)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Miejsce zwężenia cewki moczowej; N (%)</td> <td>Część opuszkowa</td> <td>45 (58,4)</td> <td>34 (44,7)</td> </tr> <tr> <td>Część prąciowo-opuszkowa</td> <td>16 (20,8)</td> <td>11 (14,5)</td> </tr> <tr> <td>Część prąciowa</td> <td>10 (13,0)</td> <td>14 (18,4)</td> </tr> <tr> <td>Część opuszkowo-błoniasta</td> <td>4 (5,2)</td> <td>5 (6,6)</td> </tr> <tr> <td>Część prąciowa i opuszkowa łącznie</td> <td>2 (2,6)</td> <td>12 (15,8)</td> </tr> <tr> <td>Długość zwężenia cewki moczowej w cm; mediana (IQR)</td> <td>4 (4-6)</td> <td>4 (3-6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">Etiologia zwężenia cewki moczowej; N (%)</td> <td>Uraz</td> <td>8 (10,4)</td> <td>10 (13,2)</td> </tr> <tr> <td>Jatrogenne</td> <td>37 (48,1)</td> <td>37 (48,7)</td> </tr> <tr> <td>Po radioterapii</td> <td>4 (5,2)</td> <td>2 (2,6)</td> </tr> <tr> <td>Idiopatyczne</td> <td>23 (29,9)</td> <td>23 (30,3)</td> </tr> <tr> <td>Inne</td> <td>2 (2,6)</td> <td>1 (1,3)</td> </tr> <tr> <td>Liszaj twardzinowy</td> <td>1 (1,3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Spodziectwo</td> <td>2 (2,6)</td> <td>3 (3,9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Liczba wcześniejszych interwencji; N (%)</td> <td>Brak</td> <td>5 (6,25)</td> <td>5 (6,6)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>14 (18,2)</td> <td>18 (23,7)</td> </tr> <tr> <td>2-6</td> <td>42 (54,5)</td> <td>41 (53,9)</td> </tr> <tr> <td>Wielokrotna dylatacja (>10)</td> <td>16 (20,8)</td> <td>12 (15,8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Charakterystyka pacjentów Karapanos 2021</p>	Parametr	MukoCell®	NOMG	Liczba pacjentów	77	76	Wiek (mediana, IQR)	60 (45-72)	59 (46-71)	Miejsce zwężenia cewki moczowej; N (%)	Część opuszkowa	45 (58,4)	34 (44,7)	Część prąciowo-opuszkowa	16 (20,8)	11 (14,5)	Część prąciowa	10 (13,0)	14 (18,4)	Część opuszkowo-błoniasta	4 (5,2)	5 (6,6)	Część prąciowa i opuszkowa łącznie	2 (2,6)	12 (15,8)	Długość zwężenia cewki moczowej w cm; mediana (IQR)	4 (4-6)	4 (3-6)	Etiologia zwężenia cewki moczowej; N (%)	Uraz	8 (10,4)	10 (13,2)	Jatrogenne	37 (48,1)	37 (48,7)	Po radioterapii	4 (5,2)	2 (2,6)	Idiopatyczne	23 (29,9)	23 (30,3)	Inne	2 (2,6)	1 (1,3)	Liszaj twardzinowy	1 (1,3)	0	Spodziectwo	2 (2,6)	3 (3,9)	Liczba wcześniejszych interwencji; N (%)	Brak	5 (6,25)	5 (6,6)	1	14 (18,2)	18 (23,7)	2-6	42 (54,5)	41 (53,9)	Wielokrotna dylatacja (>10)	16 (20,8)	12 (15,8)	<ul style="list-style-type: none"> Ocena objętość zalegającego moczu po mikcji (ang. post-void residua, PVR) (Karapanos 2023), Powikłania pooperacyjne ocenione wg klasyfikacji Clavien-Dindo (Karapanos 2023), Wskaźnik powodzenia zabiegu w oparciu o różne techniki chirurgiczne, lokalizacje i długość zwężeń (Karapanos 2021), Wczesne powikłania po operacji (Karapanos 2021). <p>Wnioski Karapanos 2023:</p> <ul style="list-style-type: none"> Różnice wynikające z zastosowanych technik chirurgicznych w grupie pacjentów poddanych uretroplastyce z MukoCell® i NOMG były istotne statystycznie ($p=0,002$). Odnotowano istotną statystycznie różnicę ($p<0,001$) mediany czasu trwania operacji w grupie pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki tkankowej MukoCell® (104 min., zakres 86-130 min.) w porównaniu z gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (182 min., zakres: 154-214 min.). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w długości trwania obserwacji pomiędzy grupami (52 mies., zakres: 45-60 mies. vs (53,5 mies., zakres, 43-58 mies. $p=0,553$). Wskaźnik powodzenia leczenia w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki z MukoCell® wynosił 68,8% w porównaniu z 78,9% w gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej, jednak wynik nie był istotny statystycznie ($p=0,155$). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy mediany czasu do nawrotu w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki tkankowej MukoCell®
Parametr	MukoCell®	NOMG																																																																
Liczba pacjentów	77	76																																																																
Wiek (mediana, IQR)	60 (45-72)	59 (46-71)																																																																
Miejsce zwężenia cewki moczowej; N (%)	Część opuszkowa	45 (58,4)	34 (44,7)																																																															
	Część prąciowo-opuszkowa	16 (20,8)	11 (14,5)																																																															
	Część prąciowa	10 (13,0)	14 (18,4)																																																															
	Część opuszkowo-błoniasta	4 (5,2)	5 (6,6)																																																															
	Część prąciowa i opuszkowa łącznie	2 (2,6)	12 (15,8)																																																															
Długość zwężenia cewki moczowej w cm; mediana (IQR)	4 (4-6)	4 (3-6)																																																																
Etiologia zwężenia cewki moczowej; N (%)	Uraz	8 (10,4)	10 (13,2)																																																															
	Jatrogenne	37 (48,1)	37 (48,7)																																																															
	Po radioterapii	4 (5,2)	2 (2,6)																																																															
	Idiopatyczne	23 (29,9)	23 (30,3)																																																															
	Inne	2 (2,6)	1 (1,3)																																																															
	Liszaj twardzinowy	1 (1,3)	0																																																															
	Spodziectwo	2 (2,6)	3 (3,9)																																																															
Liczba wcześniejszych interwencji; N (%)	Brak	5 (6,25)	5 (6,6)																																																															
	1	14 (18,2)	18 (23,7)																																																															
	2-6	42 (54,5)	41 (53,9)																																																															
	Wielokrotna dylatacja (>10)	16 (20,8)	12 (15,8)																																																															

Badanie	Cel i metodyka	Populacja		Punkty końcowe																																																															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="920 244 1099 276">Parametr</th> <th data-bbox="1099 244 1476 276">MukoCell®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="920 276 1099 316">Liczba pacjentów</td> <td data-bbox="1099 276 1476 316">77</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 316 1099 547" rowspan="6">Wiek (mediana, IQR)</td> <td data-bbox="1099 316 1476 347">Populacja ogólna</td> <td data-bbox="1099 316 1476 347">60 (45-72)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 347 1476 379"><40 lat:</td> <td data-bbox="1099 347 1476 379">15 (19,5%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 379 1476 411">41-50 lat :</td> <td data-bbox="1099 379 1476 411">10 (13%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 411 1476 443">51-60 lat:</td> <td data-bbox="1099 411 1476 443">14 (18,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 443 1476 475">61-70 lat:</td> <td data-bbox="1099 443 1476 475">18 (23,3%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 475 1476 547">>70 lat:</td> <td data-bbox="1099 475 1476 547">20 (26%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 547 1099 778" rowspan="5">Miejsce zwężenia cewki moczowej; N (%)</td> <td data-bbox="1099 547 1476 579">Część opuszkowa</td> <td data-bbox="1099 547 1476 579">45 (58,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 579 1476 611">Część prąciowo-opuszkowa</td> <td data-bbox="1099 579 1476 611">16 (20,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 611 1476 643">Część prąciowa</td> <td data-bbox="1099 611 1476 643">10 (13,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 643 1476 675">Część opuszkowo-błoniasta</td> <td data-bbox="1099 643 1476 675">4 (5,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 675 1476 778">Część prąciowa i opuszkowa łącznie</td> <td data-bbox="1099 675 1476 778">2 (2,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 778 1099 882" rowspan="3">Długość zwężenia cewki moczowej (mm, N, %)</td> <td data-bbox="1099 778 1476 810">2-<4</td> <td data-bbox="1099 778 1476 810">16 (20,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 810 1476 842">4-<6</td> <td data-bbox="1099 810 1476 842">39 (50,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 842 1476 882">≥6</td> <td data-bbox="1099 842 1476 882">22 (28,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 882 1099 1121" rowspan="7">Etiologia zwężenia cewki moczowej; N (%)</td> <td data-bbox="1099 882 1476 914">Uraz</td> <td data-bbox="1099 882 1476 914">8 (10,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 914 1476 946">Jatrogenne</td> <td data-bbox="1099 914 1476 946">39 (50,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 946 1476 978">Idiopatyczne/nieznana</td> <td data-bbox="1099 946 1476 978">21 (27,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 978 1476 1010">Liszaj twardzinowy</td> <td data-bbox="1099 978 1476 1010">1 (1,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 1010 1476 1042">Spodziectwo</td> <td data-bbox="1099 1010 1476 1042">2 (2,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 1042 1476 1074">Po radioterapii</td> <td data-bbox="1099 1042 1476 1074">4 (5,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 1074 1476 1121">Inne</td> <td data-bbox="1099 1074 1476 1121">2 (2,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 1121 1099 1281" rowspan="4">Liczba wcześniejszych interwencji; N (%)</td> <td data-bbox="1099 1121 1476 1153">Brak</td> <td data-bbox="1099 1121 1476 1153">5 (6,25)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 1153 1476 1185">1</td> <td data-bbox="1099 1153 1476 1185">14 (18,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 1185 1476 1217">>2</td> <td data-bbox="1099 1185 1476 1217">42 (54,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1099 1217 1476 1281">Wielokrotna dylatacja (>10)</td> <td data-bbox="1099 1217 1476 1281">16 (20,8)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Przeszczep brzuszny/nakładka</td> <td data-bbox="1099 1281 1476 1321">40 (52%)</td> </tr> </tbody> </table>		Parametr	MukoCell®	Liczba pacjentów	77	Wiek (mediana, IQR)	Populacja ogólna	60 (45-72)	<40 lat:	15 (19,5%)	41-50 lat :	10 (13%)	51-60 lat:	14 (18,2%)	61-70 lat:	18 (23,3%)	>70 lat:	20 (26%)	Miejsce zwężenia cewki moczowej; N (%)	Część opuszkowa	45 (58,4)	Część prąciowo-opuszkowa	16 (20,8)	Część prąciowa	10 (13,0)	Część opuszkowo-błoniasta	4 (5,2)	Część prąciowa i opuszkowa łącznie	2 (2,6)	Długość zwężenia cewki moczowej (mm, N, %)	2-<4	16 (20,8)	4-<6	39 (50,6)	≥6	22 (28,6)	Etiologia zwężenia cewki moczowej; N (%)	Uraz	8 (10,4)	Jatrogenne	39 (50,6)	Idiopatyczne/nieznana	21 (27,3)	Liszaj twardzinowy	1 (1,3)	Spodziectwo	2 (2,6)	Po radioterapii	4 (5,2)	Inne	2 (2,6)	Liczba wcześniejszych interwencji; N (%)	Brak	5 (6,25)	1	14 (18,2)	>2	42 (54,5)	Wielokrotna dylatacja (>10)	16 (20,8)			Przeszczep brzuszny/nakładka	40 (52%)	<p>(7 mies., zakres: 3-13 mies.) w porównaniu z gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (5 mies. zakres: 4-18 mies.) (p=0,958).</p> <ul style="list-style-type: none"> Zarówno pooperacyjny wyniki Kwestionariusza Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Prostaty (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i>; IPSS) jak i zmiana wyniku w porównaniu z wynikiem sprzed operacji były porównywalne w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretropolastyki z MukoCell® vs w gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (odpowiednio wynik pooperacyjny: 5 vs 5 (p=0,692) oraz zmniejszenie wyniku IPSS: 18 vs 16 (p=0,140)), bez istotnej statystycznie różnicy między grupami. Wzrost wartości wskaźnika maksymalnego przepływu moczu (Qmax) był porównywalny w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretropolastyki tkankowej MukoCell® vs w gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (14,1 ml/s vs 15,7 ml/s), bez istotnej statystycznie różnicy między grupami (p=0,363). Różnica w zakresie redukcji objętości zalegającego moczu po mikcji porównywalny w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretropolastyki tkankowej MukoCell® (75 ml, zakres: 40-110 ml) w porównaniu z gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (83 ml, zakres: 38-150 ml) nie była istotna statystycznie (p=0,489). Częstość występowania powikłań w jamie ustnej w miejscu pobrania różniła się istotnie statystycznie między gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretropolastyki z MukoCell® vs w gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony
Parametr	MukoCell®																																																																		
Liczba pacjentów	77																																																																		
Wiek (mediana, IQR)	Populacja ogólna	60 (45-72)																																																																	
	<40 lat:	15 (19,5%)																																																																	
	41-50 lat :	10 (13%)																																																																	
	51-60 lat:	14 (18,2%)																																																																	
	61-70 lat:	18 (23,3%)																																																																	
	>70 lat:	20 (26%)																																																																	
Miejsce zwężenia cewki moczowej; N (%)	Część opuszkowa	45 (58,4)																																																																	
	Część prąciowo-opuszkowa	16 (20,8)																																																																	
	Część prąciowa	10 (13,0)																																																																	
	Część opuszkowo-błoniasta	4 (5,2)																																																																	
	Część prąciowa i opuszkowa łącznie	2 (2,6)																																																																	
Długość zwężenia cewki moczowej (mm, N, %)	2-<4	16 (20,8)																																																																	
	4-<6	39 (50,6)																																																																	
	≥6	22 (28,6)																																																																	
Etiologia zwężenia cewki moczowej; N (%)	Uraz	8 (10,4)																																																																	
	Jatrogenne	39 (50,6)																																																																	
	Idiopatyczne/nieznana	21 (27,3)																																																																	
	Liszaj twardzinowy	1 (1,3)																																																																	
	Spodziectwo	2 (2,6)																																																																	
	Po radioterapii	4 (5,2)																																																																	
	Inne	2 (2,6)																																																																	
Liczba wcześniejszych interwencji; N (%)	Brak	5 (6,25)																																																																	
	1	14 (18,2)																																																																	
	>2	42 (54,5)																																																																	
	Wielokrotna dylatacja (>10)	16 (20,8)																																																																	
		Przeszczep brzuszny/nakładka	40 (52%)																																																																

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe												
		<table border="1" data-bbox="920 236 1471 453"> <tr> <td data-bbox="920 236 1099 293">Zastosowana technika chirurgiczna MN</td> <td data-bbox="1099 236 1323 293">brzuszna (ang. <i>ventral onlay</i>)</td> <td data-bbox="1323 236 1471 293"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1099 293 1323 363">Przeszczep grzbietowy/nakładka (ang. <i>dorsal onlay</i>)</td> <td data-bbox="1323 293 1471 363">21 (27,3%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1099 363 1323 418">Wkładka grzbietowa (ang. <i>dorsal inlay</i>)</td> <td data-bbox="1323 363 1471 418">5 (6,5%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1099 418 1323 453">Technika łączona</td> <td data-bbox="1323 418 1471 453">11 (14,2%)</td> </tr> </table> <p data-bbox="920 491 1211 513"><u>Wielkość pobranego materiału:</u></p> <p data-bbox="920 520 1379 542">Natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej:</p> <ul data-bbox="987 549 1471 679" style="list-style-type: none"> • Błona śluzowa jamy ustnej o owalnym kształcie średnicy 2 cm; • Jeśli wymagany był długi przeszczep (dłuższy niż 8-9 cm), materiał do przeszczepu pobierano z obu stron. <p data-bbox="920 686 1471 708">Uretroplastyka augmentacyjna z wykorzystaniem TEOMG:</p> <ul data-bbox="987 715 1471 769" style="list-style-type: none"> • Pobranie materiału z jamy ustnej o powierzchni ok. 0,5 cm³ <p data-bbox="920 775 1471 820"><u>Uprzednie leczenie:</u> uretrotomia i/lub plastyka cewki moczowej</p> <p data-bbox="920 858 1088 880"><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul data-bbox="987 887 1471 1082" style="list-style-type: none"> • Karapanos 2023: <ul data-bbox="1077 893 1471 1024" style="list-style-type: none"> ○ MukoCell®: mediana 52 mies. [IQR 45-60] ○ NOMG: mediana 53,5 mies. [IQR 43-58] • Karapanos 2021: mediana 38 mies. (IQR: 31-46 mies.) 	Zastosowana technika chirurgiczna MN	brzuszna (ang. <i>ventral onlay</i>)			Przeszczep grzbietowy/nakładka (ang. <i>dorsal onlay</i>)	21 (27,3%)		Wkładka grzbietowa (ang. <i>dorsal inlay</i>)	5 (6,5%)		Technika łączona	11 (14,2%)	<p data-bbox="1621 236 2047 386">śluzowej jamy ustnej w okresie 3 tyg. po operacji. Powikłania obejmowały: ból jamy ustnej (4 vs 24, p<0,001), ucisk w jamie ustnej (0 vs 23, p <0,001), zaburzenia czucia (0 vs 28, p <0,001), zaburzenia funkcjonalne (0 vs 10, p <0,001).</p> <ul data-bbox="1570 392 2047 954" style="list-style-type: none"> • Po 6 mies. od zabiegu odnotowano istotne statystycznie różnice w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki MukoCell® vs w gr. pacjentów u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej w zakresie częstości występowania uczucia ucisku w jamie ustnej (0 vs 5, p=0,028) oraz zaburzenia czucia w miejscu pobrania tkanki (0 vs 9, p=0,001). • Po 12 mies. od zabiegu odnotowano istotne statystycznie różnice w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki MukoCell® vs w gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej w zakresie częstość występowania zaburzeń czucia w obrębie jamy ustnej (0 vs 7, p =0,006). • Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach. <p data-bbox="1503 960 1872 983">Dodatkowe wnioski z Karapanos 2021:</p> <ul data-bbox="1570 989 2047 1355" style="list-style-type: none"> • Mediana czasu obserwacji wynosiła 38 mies. (zakres: 31-46 mies.). Przedoperacyjna mediana: Qmax wyniosła 5 ml/s (zakres: 3,2-8,2 ml/s), a pooperacyjna wzrosła do 18,9 ml/s (zakres 15,2-25,4 ml/s). • Przedoperacyjna mediana objętości zalegającego moczu po mikcji wynosiła 85 ml (zakres: 50-120 ml), po operacji zmniejszyła się do wartości 0 ml (zakres: 0-20 ml). • Uciążliwość objawów oceniono wg kwestionariusza American Urological Association Symptom Score, (AUA-SS)
Zastosowana technika chirurgiczna MN	brzuszna (ang. <i>ventral onlay</i>)														
	Przeszczep grzbietowy/nakładka (ang. <i>dorsal onlay</i>)	21 (27,3%)													
	Wkładka grzbietowa (ang. <i>dorsal inlay</i>)	5 (6,5%)													
	Technika łączona	11 (14,2%)													

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<p>uzyskując, przed operacją 23 pkt. (zakres: 17-23 punkty), a po operacji 5 pkt. (zakres 2-8 pkt)⁹⁸.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik powodzenia odnotowano u 100% pacjentów, u których uprzednio nie wykonano żadnej interwencji chirurgicznej i u 85% pacjentów, u których uprzednio wykonano 1 zabieg oraz u 73,8% u których wykonano 2 lub więcej i zabiegów. • Nawrót zwężenia cewki moczowej występował średnio po 7 miesiącach (zakres: 3-13 mies.) • Cystouretrografia mikcji wykonana 3 tyg. po operacji plastyki cewki moczowej wykazała niepełną drożność zespożeń u 9,1% pacjentów (N=7) co wiązało się z wydłużeniem cewnikowania o 2-4 tyg. • U 42% pacjentów, u których konieczne było wydłużone cewnikowanie (N=3/7) nastąpił nawrót choroby. • U 6,5% (N=5) pacjentów wystąpiło rozejście się rany lub krwiak, u 6,5% pacjentów (N=5) wystąpiło zakażenie układu moczowego z gorączką, u 1,3% pacjentów (N=1) wystąpiła przetoka wymagająca interwencji chirurgicznej. • U żadnego pacjenta nie odnotowano powikłań w jamie ustnej w związku z wykonaną biopsją. • W analizie jedno- i wieloczynnikowej wykazano istotną statystycznie zależność między długością występującego zwężenia ≥ 6 cm ($p=0,048$) oraz wielokrotnym wykonaniem dylatacji ($p<0,001$) a ryzykiem nawrotu zwężenia cewki moczowej. <p><u>Ograniczenia Karapanos 2023:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie retrospektywne, jednośrodkowe.

⁹⁸ Zmniejszenie liczby uzyskanych punktów w skali AUA-SS oznacza poprawę.

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • Brak randomizacji i możliwości wykonania analizy dla par dopasowanych. • Ponowna publikacja wyników dla tych samych przypadków poddanych interwencji z wykorzystaniem inżynierii tkankowej w ośrodku, jednak z dłuższym okresem obserwacji wynoszącym 52 mies. • Brak możliwości wnioskowania o skuteczności MukoCell® dla zwężeń cewki moczowej mających związek z liszajem twardzinowym i nieudaną próbą spodziectwa oraz zwężeń radiologicznych z uwagi na mało liczną próbę. • Większa liczba pacjentów z opuszkowym zwężeniem cewki moczowej w grupie TEOMG niż NOMG, co może wpływać na wyniki wskaźnika powodzenia leczenia plastyki cewki moczowej, który jest wyższy w przypadku zwężeń prącia/penobulbaru. Nierówny rozkład pacjentów w grupach może wpływać na wnioskowanie o skuteczności TEOMG. • Pooperacyjna ocena jamy ustnej dokonana na podstawie oceny pacjentów wykonanej przy użyciu niezwalidowanego kwestionariusza, nie na podstawie badania klinicznego. Zawarte w kwestionariuszu pytania dychotomiczne uniemożliwiają ocenę intensywności objawów. • Brak przedoperacyjnej oceny jamy ustnej co uniemożliwia ocenę porównawczą i wykluczenie patologii, które występowały przed zbiegiem plastyki cewki moczowej. • Brak długoterminowej oceny jamy ustnej po zabiegu, ocena ogranicza się wyłącznie do okresu 12 miesięcy po zabiegu. <p><u>Ograniczenia Karapanos 2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej. • Brak jednorodności grupy badanej pod względem: charakterystyki demograficznej pacjentów oraz charakterystyki i etiologii zwężenia cewki moczowej.

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe																
			<ul style="list-style-type: none"> • Uprzednie leczenie wykonane w różnych miejscach, co wpływa na jakość tkanki cewki moczowej i tkanki okołocewkowej. • Mała liczebność populacji badanej. • Część pacjentów objętych krótkim okresem obserwacji co ograniczało zdolność wykrycia późnych nawrotów. 																
<p>Barbagli 2018⁹⁹</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa uretroplastyki z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) u dorosłych mężczyzn ze zwężeniem przedniej cewki moczowej</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u> badanie opisowe typu seria przypadków¹⁰⁰</p> <p><u>Ośrodek:</u> kilka ośrodków w Niemczech</p> <p><u>Okres rekrutacji:</u> 2010 - 2016 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej</p> <p>Zastosowana technika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeszczep brzuszny/nakładka brzuszna (ang. <i>ventral onlay</i>): N=21 pacjentów (55,3%) • Przeszczep grzbietowy/nakładka grzbietowa (ang. <i>dorsal onlay</i>): N=6 pacjentów (15,8%) • Wkładka grzbietowa (ang. <i>dorsal inlay</i>): N=10 pacjentów (26,3%) 	<p><u>Populacja:</u> Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zwężeniem cewki moczowej: części prąciowej, opuszkowej i prąciowo-opuszkowej</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci z liszajem twardzinowym, po nieudanej operacji spodziectwa, ze zwężeniem pourazowym i zwężeniem tylnej cewki moczowej</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u></p> <table border="1" data-bbox="920 770 1473 1153"> <thead> <tr> <th data-bbox="920 770 1111 821">Charakterystyka pacjentów¹⁰¹</th> <th data-bbox="1111 770 1473 821">Liczba</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="920 821 1111 858">Liczba pacjentów</td> <td data-bbox="1111 821 1473 858">39 mężczyzn</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 858 1111 986">Wiek (średnia)</td> <td data-bbox="1111 858 1473 986">57 lat (zakres: 28–81 lat): <ul style="list-style-type: none"> • 28–49 lat: N=11 (29%) • 50–69 lat: N=16 (42%) • >70 lat: N=11 (29%) </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="920 986 1473 1023">Etiologia zwężenia cewki moczowej (N,%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 1023 1111 1059">Idiopatyczna</td> <td data-bbox="1111 1023 1473 1059">11 (29%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 1059 1111 1096">Cewnikowanie</td> <td data-bbox="1111 1059 1473 1096">12 (31,6%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 1096 1111 1133">Uraz</td> <td data-bbox="1111 1096 1473 1133">14 (36,8%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 1133 1111 1153">Infekcja</td> <td data-bbox="1111 1133 1473 1153">1 (2,6%)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka pacjentów ¹⁰¹	Liczba	Liczba pacjentów	39 mężczyzn	Wiek (średnia)	57 lat (zakres: 28–81 lat): <ul style="list-style-type: none"> • 28–49 lat: N=11 (29%) • 50–69 lat: N=16 (42%) • >70 lat: N=11 (29%) 	Etiologia zwężenia cewki moczowej (N,%)		Idiopatyczna	11 (29%)	Cewnikowanie	12 (31,6%)	Uraz	14 (36,8%)	Infekcja	1 (2,6%)	<p><u>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:</u></p> <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik powodzenia leczenia <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik powodzenia w zależności od zastosowanej techniki chirurgicznej <p><u>Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe i ogólne działania niepożądane (ang. <i>local or systemic adverse reactions</i>) <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowity wskaźnik powodzenia leczenia u dorosłych mężczyzn, u których zastosowano przeszczep MukoCell® wyniósł 84,2% (32/28 pacjentów). • Wskaźnik powodzenia leczenia wahał się nieznacznie w zależności od zastosowanej techniki: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>ventral onlay</i>: 85,7% (18/21 pacjentów), ○ <i>dorsay onlay</i>: 83,3% (5/6 pacjentów), ○ <i>dorsay inlay</i>: 80% (8/10 pacjentów),
Charakterystyka pacjentów ¹⁰¹	Liczba																		
Liczba pacjentów	39 mężczyzn																		
Wiek (średnia)	57 lat (zakres: 28–81 lat): <ul style="list-style-type: none"> • 28–49 lat: N=11 (29%) • 50–69 lat: N=16 (42%) • >70 lat: N=11 (29%) 																		
Etiologia zwężenia cewki moczowej (N,%)																			
Idiopatyczna	11 (29%)																		
Cewnikowanie	12 (31,6%)																		
Uraz	14 (36,8%)																		
Infekcja	1 (2,6%)																		

⁹⁹ Barbagli, G., Akbarov, I., Heidenreich, A., Zugor, V., Olanas, R., Aragona, M., Romano, G., Balsmeyer, U., Fahlenkamp, D., Rebmann, U., Standhaft, D., & Lazzeri, M. (2018). Anterior Urethroplasty Using a New Tissue Engineered Oral Mucosa Graft: Surgical Techniques and Outcomes. *The Journal of urology*, 200(2), 448–456. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.3102>.

¹⁰⁰ Przepis analityka: autorzy wskazują, że jest to wieloośrodkowe badanie retrospektywne z prospektywnie zebranymi danymi.

¹⁰¹ Przepis analityka: w badaniu braku w zakresie danych wyłączono z obliczeń procentowych.

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe										
	<ul style="list-style-type: none"> Metoda łączona: N=1 pacjent (2,6%) <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<table border="1" data-bbox="920 240 1471 496"> <thead> <tr> <th colspan="2">Miejsce zwężenia cewki moczowej (N,%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Odcinek opuszkowy</td> <td>29 (76,3%)</td> </tr> <tr> <td>Prącie</td> <td>3 (7,9%)</td> </tr> <tr> <td>Część prąciowo-opuszkowa</td> <td>6 (15,8%)</td> </tr> <tr> <td>Długość zwężenia cewki moczowej (średnia)</td> <td>5 cm</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Wielkość pobranego materiału:</u> biopsja 0,5 cm² materiału pobranego z policzka</p> <p><u>Upřednie leczenie:</u> uretrotomia, uretroplastyka</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak: N=2 (5,3%) 1 procedura: N=6 (15,8%) 2 procedury: N=9 (23,7%) 3 procedury: N=4 (10,5%) 4 procedury: N=7 (18,4%) ≥5 procedur: N=8 (21%) <p><u>Okres obserwacji (średnia):</u> 55 miesięcy (zakres: 12-77 miesięcy)</p>	Miejsce zwężenia cewki moczowej (N,%)		Odcinek opuszkowy	29 (76,3%)	Prącie	3 (7,9%)	Część prąciowo-opuszkowa	6 (15,8%)	Długość zwężenia cewki moczowej (średnia)	5 cm	<ul style="list-style-type: none"> metodą łączoną 100% (1/1 pacjent). U 6 pacjentów, odnotowano niepowodzenie leczenia tj. nawroty w okresie: po 3 miesiącu od operacji (N=2 pacjentów, 33,3%), po 6 miesiącu (N=1 pacjent, 16,7%), po 10 miesiącu (N=1 pacjent, 16,7%) po 12 miesiącu (N=2 pacjentów, 33,3%). Odnótowano wzrost średniego szczytowego natężenia przepływu wyniósł z 5,9 ml/s (zakres: 3,5-8,9) w okresie przedoperacyjnym do 20,6 ml/s (zakres: 12,4-48,3) po operacji. Nie odnotowano miejscowych i ogólnych działań niepożądanych po wykonaniu przeszczepu u żadnego pacjenta. <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W związku z małą próbą badanych nie przeprowadzono porównawczej analizy statystycznej, a uzyskane wyniki mogą nie być wystarczające do wyciągnięcia ostatecznych wniosków. Retrospektywny charakter badania. W badaniu nie oceniano jakości życia ani nie pozyskiwano wyników zgłaszanych przez pacjentów, co mogłoby mieć duże znaczenie w związku z tym, że charakter przeszczepu ma nie tylko wymiar funkcjonalny, ale również estetyczny i seksualny. Produkt MukoCell® jest dopuszczony do obrotu wyłącznie w Niemczech.
Miejsce zwężenia cewki moczowej (N,%)													
Odcinek opuszkowy	29 (76,3%)												
Prącie	3 (7,9%)												
Część prąciowo-opuszkowa	6 (15,8%)												
Długość zwężenia cewki moczowej (średnia)	5 cm												
<p>Ram-Liebig 2017¹⁰²</p>	<p><u>Cel:</u> ocena wykonalności i bezpieczeństwa przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej wykonanej metodą inżynierii tkankowej do plastyki cewki moczowej (MukoCell®)</p>	<p><u>Populacja:</u> dorośli mężczyźni z nawracającym zwężeniem cewki moczowej</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> kwalifikacja pacjenta do przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej wykonanej metodą inżynierii</p>	<p><u>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:</u> Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p>										

¹⁰² Ram-Liebig, G., Barbagli, G., Heidenreich, A., Fahlenkamp, D., Romano, G., Rebmann, U., Standhaft, D., van Ahlen, H., Schakaki, S., Balsmeyer, U., Spiegler, M., & Knispel, H. (2017). Results of Use of Tissue-Engineered Autologous Oral Mucosa Graft for Urethral Reconstruction: A Multicenter, Prospective, Observational Trial. *EBioMedicine*, 23, 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.08.014>.

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe																						
	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, prospektywne badanie opisowe typu seria przypadków</p> <p><u>Ośrodek:</u> 8 ośrodków urologicznych w Niemczech, wykonujących <10 do >80 zabiegów plastyki cewki moczowej na rok</p> <p><u>Okres rekrutacji:</u> nie określono</p> <p><u>Interwencja:</u> Przeszczep błony śluzowej jamy ustnej metodą inżynierii tkankowej (MukoCell®)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>tkankowej do plastyki cewki moczowej dokonana przez chirurga prowadzącego, świadoma zgoda pacjenta na biopsję, pobranie krwi, plastykę cewki moczowej za pomocą przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej wykonanej metodą inżynierii tkankowej, ujemny wynik badań serologicznych w kierunku: HIV, WZW B, WZW C, Treponema pallidum.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> zmiana decyzji pacjenta, brak potwierdzonej diagnozy zwężenia cewki moczowej, dodatni wynik badań serologicznych tj. HIV, WZW B, WZW C, Treponema pallidum.</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u></p> <table border="1" data-bbox="920 587 1471 1114"> <thead> <tr> <th data-bbox="920 587 1111 643">Charakterystyka pacjentów¹⁰³</th> <th data-bbox="1111 587 1471 643">Liczba</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="920 643 1111 675">Liczba pacjentów</td> <td data-bbox="1111 643 1471 675">99 mężczyzn</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 675 1111 842">Wiek (średnia)</td> <td data-bbox="1111 675 1471 842">55,9 lat (SD:14,8) <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤50: 37 (38,1%); ○ 51-60: 21 (21,7%); ○ 61-70: 20 (20,6%); ○ ≥71: 19 (19,6%) ○ Brak danych: 2. </td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="920 842 1471 882">Etiologia zwężenia cewki moczowej (N,%)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="920 882 1111 914">Jatrogenna</td> <td data-bbox="1111 882 1471 914">36 (42,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 914 1111 946">Idiopatyczna</td> <td data-bbox="1111 914 1471 946">9 (10,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 946 1111 978">Uraz</td> <td data-bbox="1111 946 1471 978">5 (5,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 978 1111 1010">Inna</td> <td data-bbox="1111 978 1471 1010">4 (4,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 1010 1111 1042">Nieznana</td> <td data-bbox="1111 1010 1471 1042">31 (36,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 1042 1111 1074">Brak danych</td> <td data-bbox="1111 1042 1471 1074">14</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="920 1074 1471 1114">Miejsce zwężenia cewki moczowej (N,%)</th> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka pacjentów ¹⁰³	Liczba	Liczba pacjentów	99 mężczyzn	Wiek (średnia)	55,9 lat (SD:14,8) <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤50: 37 (38,1%); ○ 51-60: 21 (21,7%); ○ 61-70: 20 (20,6%); ○ ≥71: 19 (19,6%) ○ Brak danych: 2. 	Etiologia zwężenia cewki moczowej (N,%)		Jatrogenna	36 (42,4)	Idiopatyczna	9 (10,6)	Uraz	5 (5,9)	Inna	4 (4,7)	Nieznana	31 (36,5)	Brak danych	14	Miejsce zwężenia cewki moczowej (N,%)		<ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik powodzenia leczenia¹⁰⁶ (ang. <i>success rate</i>) po 12 miesiącach od przeszczepu; <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik powodzenia leczenia po 3, 6, 12, 24 miesiącach po przeszczepie • Odsetek pacjentów oddających samoistnie moc po 24 godzinach od usunięcia cewnika wprowadzonego śródoperacyjnie, • Szczytowe natężenie przepływu (Qmax) po usunięciu cewnika, po 3, 6, 12, 18, 24 miesiącach po plastyce cewki moczowej. • Ocena bólu jamy ustnej w okresie: 10 dni po operacji, po 3, 6, 12, 18, 24 miesiącach wg 4-stopniowej skali Likerta¹⁰⁷ <p><u>Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane, • Powikłania pooperacyjne (w okolicy jamy ustnej i cewki moczowej), • Parametry życiowe, • Parametry elektrokardiograficzne. <p><i>Przypis analityka: przedstawiono wyniki dla okresów 12 i 24 mies. po plastyce cewki moczowej, dla pozostałych okresów w badaniu przedstawiono dane w postaci graficznej co uniemożliwia precyzyjne przedstawienie danych liczbowo.</i></p> <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Łącznie 65 pacjentów (65,7%) i 39 pacjentów (39,4%) osiągnęło okres
Charakterystyka pacjentów ¹⁰³	Liczba																								
Liczba pacjentów	99 mężczyzn																								
Wiek (średnia)	55,9 lat (SD:14,8) <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤50: 37 (38,1%); ○ 51-60: 21 (21,7%); ○ 61-70: 20 (20,6%); ○ ≥71: 19 (19,6%) ○ Brak danych: 2. 																								
Etiologia zwężenia cewki moczowej (N,%)																									
Jatrogenna	36 (42,4)																								
Idiopatyczna	9 (10,6)																								
Uraz	5 (5,9)																								
Inna	4 (4,7)																								
Nieznana	31 (36,5)																								
Brak danych	14																								
Miejsce zwężenia cewki moczowej (N,%)																									

¹⁰³ Przypis analityka: w badaniu braki w zakresie danych wyłączono z obliczeń procentowych.

¹⁰⁶ Wskaźnik powodzenia leczenia definiowany jako brak nawrotu zwężenia po 12 miesiącach od przeszczepu. Skonsolidowana ocena nawrotu zwężenia została dokonana post hoc na podstawie oceny: badacza, zgłaszanej przez pacjenta spontanicznej mikcji po plastyce cewki moczowej oraz szybkość przepływu moczu (tj. Qmax <15ml/s).

¹⁰⁷ Przypis analityka: ocena bólu wg 4-punktowej skali Likerta (1 = brak, 2 = łagodny, 3 = umiarkowany, 4 = silny ból).

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe																
		<table border="1" data-bbox="920 236 1471 528"> <tr> <td>Odcinek opuszkowy¹⁰⁴</td> <td>73 (82)</td> </tr> <tr> <td>Prącie¹⁰⁵</td> <td>16 (18)</td> </tr> <tr> <td>Brak danych</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Długość zwężenia cewki moczowej (mm, N,%)</td> </tr> <tr> <td>≤20:</td> <td>28 (30,8)</td> </tr> <tr> <td>21-40</td> <td>35 (38,5)</td> </tr> <tr> <td>≥41</td> <td>28 (30,8)</td> </tr> <tr> <td>Brak danych</td> <td>8</td> </tr> </table> <p data-bbox="920 564 1211 587"><u>Wielkość pobranego materiału:</u></p> <ul data-bbox="987 596 1471 644" style="list-style-type: none"> • Błona śluzowa jamy ustnej o powierzchni 0,5 cm² <p data-bbox="920 683 1106 705"><u>Uprzednie leczenie:</u></p> <ul data-bbox="987 715 1471 916" style="list-style-type: none"> • Zabieg chirurgiczny: uretrotomia i/lub plastyka cewki moczowej: <ul data-bbox="1084 772 1375 916" style="list-style-type: none"> ○ Brak zabiegu: 1 (1,2%) ○ 1 zabieg: 18 (21,7%) ○ 2-3 zabiegów: 38 (45,8%) ○ ≥4 zabiegów: 26 (31,3%) ○ Brak danych: 16. <p data-bbox="920 948 1471 995"><u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące – rutynowe badania urologiczne:</p> <ul data-bbox="987 1005 1337 1059" style="list-style-type: none"> • 1 rok obserwacji: co 3 miesiące; • 2 rok obserwacji: co 6 miesięcy. 	Odcinek opuszkowy ¹⁰⁴	73 (82)	Prącie ¹⁰⁵	16 (18)	Brak danych	10	Długość zwężenia cewki moczowej (mm, N,%)		≤20:	28 (30,8)	21-40	35 (38,5)	≥41	28 (30,8)	Brak danych	8	<p data-bbox="1621 236 2033 284">obserwacji odpowiednio 12 i 24 mies. po plastyce cewki moczowej,</p> <ul data-bbox="1576 293 2033 1233" style="list-style-type: none"> • Zwężenia cewki moczowej najczęściej były o etiologii jatrogennej (42,4%), a u ok. jednej trzeciej pacjentów o etiologii nieznannej (36,5% pacjentów). • U pacjentów najczęściej występowała opuszkowa lokalizacja zwężenia cewki moczowej (82%). • Średnia długość zwężenia cewki moczowej wynosiła 38 mm (zakres: 5-130 mm). • Wskaźnik powodzenia leczenia po 12 mies. od operacji wynosił 67,3% (95% CI: 57,6-77,0) oraz po 24 mies. 58,2% (95%CI: 47,7-68,7). • Analiza danych niecenzurowanych wykazała podobne wyniki wskaźnika powodzenia leczenia po 12 mies. i 24 mies. wynoszące odpowiednio: 69,4% (68 z 98 pacjentów, 95% CI: 59,3-78,3) oraz 62,2% (61 z 98, 95% CI: 51,9-71,8). • Wskaźnik powodzenia leczenia był zależny od doświadczenia chirurgicznego i wahał się od 85,7% w ośrodkach o dużym doświadczeniu do 0% w ośrodkach o małym doświadczeniu chirurgicznym. • U 70,3% pacjentów nawrót zwężenia cewki moczowej wystąpił w okresie 8 mies. po zabiegu plastyki cewki moczowej stopniowo w czasie zmniejszając się. • 70,8% (52/72 analizowanych) pacjentów przed interwencją samoistnie oddawała mocz, po usunięciu cewnika 92,6% pacjentów (75 z 81 analizowanych) było w stanie samoistnie oddać mocz. • Średnia wartość szczytowego natężenia przepływu przed operacją wynosiła 8,3 ml/s (SD:4,7 ml/s, N=57) a po operacji
Odcinek opuszkowy ¹⁰⁴	73 (82)																		
Prącie ¹⁰⁵	16 (18)																		
Brak danych	10																		
Długość zwężenia cewki moczowej (mm, N,%)																			
≤20:	28 (30,8)																		
21-40	35 (38,5)																		
≥41	28 (30,8)																		
Brak danych	8																		

¹⁰⁴ Przepis analityka: w tym 3 pacjentów z zajęciem błoniastej cewki moczowej.

¹⁰⁵ Przepis analityka: w tym pacjenci ze zwężeniami opuszkowo-prąciowym (N=6) oraz pacjenci ze zwężeniami mnogimi, w tym zwężeniem prącia (N=6).

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<p>(i usunięciu cewnika) wzrosła do 25,4 ml/s (SD: 14,7 ml/s, N = 51).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas trwania cewnikowania oraz liczba wcześniejszych operacji istotnie statystycznie zwiększa ryzyko nawrotu zwężenia cewki moczowej odpowiednio w okresie 12 i 24 mies. po operacji (hazard względny wynosił odpowiednio: 2,23 (95% CI: 1,20-4,10; p = 0,010) oraz 1,74 (95% CI: 1,02-2,93; p = 0,039). • Pacjenci, u których cewnik został usunięty ≥ 28 dni po operacji, mieli istotnie statystycznie wyższe ryzyko niepowodzenia leczenia niż pacjenci, u których cewnik został usunięty ≤ 20 dni ($p=0,018$). • Długość zwężenia cewki moczowej, wiek i wskaźnik masy ciała (BMI) nie wykazały istotnego statystycznie związku z nawrotem zwężenia cewki moczowej ($p>0,05$). • W miejscu pobrania błony śluzowej jamy ustnej nie wystąpiło żadne zdarzenie niepożądane. • U 3 pacjentów wystąpił przejściowy, łagodny ból w miejscu pobrania błony śluzowej jamy ustnej, u 1 pacjenta wystąpiła nieokreślona dolegliwość. • W okresie 10 dni po zabiegu pacjenci (zbadano 90 pacjentów) zgłaszali odczuwanie bólu w okolicy cewki moczowej: brak bólu u 63,3%, łagodny ból u 36,7%, umiarkowany ból u 4,4% pacjentów. • Wykonanie przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej metodą inżynierii tkankowej wiąże się ze skróceniem czasu trwania operacji i znieczulenia. • Przeszczep błony śluzowej jamy ustnej metodą inżynierii tkankowej jest bezpieczną i skuteczną alternatywą dla miejscowego przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej stosowanego w celu chirurgicznego zastąpienia zwężonej cewki moczowej. Zastosowanie przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej metodą inżynierii tkankowej

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<p>może oszczędzić pacjentowi ryzyka powikłań i dyskomfort związany z pobraniem błony śluzowej jamy ustnej.</p> <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie bez randomizacji. • Brak obiektywnej oceny nawrotu zwężenia. • Pacjenci poddani uprzednio innym interwencjom chirurgicznym (za wyjątkiem 1 pacjenta). • Ośrodki rekrutujące większą liczbę pacjentów wykazywały tendencję do osiągania wyższych/lepszych wskaźników skuteczności leczenia. • Ośrodki o różnym poziomie doświadczenia chirurgicznego. • Stosowanie różnych procedur pooperacyjnych. • Wyniki raportowano w odniesieniu do różnej liczby pacjentów oraz wykorzystano dane niecenzurowane co zwiększa ryzyko niepewności. • Włączenie pacjentów z mniej złożonymi chorobami zwężenia cewki moczowej i pacjentów, u których implantacja przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej metodą inżynierii tkankowej jest ostatnią procedurą leczniczą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu zwężenia. • Niejasny sposób wypełniania formularzy przez urologów prowadził do błędnej interpretacji wyników (klasyfikacji pomyślnych wyników jako nawrotów). • Wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych może mieć związek z operacją implantacji, nie samym przeszczepem błony śluzowej jamy ustnej metodą inżynierii tkankowej. • Brak raportowania stopnia zwłóknienia gąbczastego i obecności zwężeń zrostowych przed operacją.

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe																												
			<ul style="list-style-type: none"> Miejsca powstania nowych zwężeń nie były jasno udokumentowane i zostały zakwalifikowane jako niepowodzenie terapii. 																												
Ram-Liebig 2015¹⁰⁸	<p><u>Cel:</u> ocena wykonalności (ang. <i>feasibility</i>), skuteczności i bezpieczeństwa autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u> badanie opisowe typu seria przypadków</p> <p><u>Ośrodek:</u> 2 ośrodki w Niemczech</p> <p><u>Okres rekrutacji:</u> nie określono</p> <p><u>Interwencja:</u> uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p><u>Populacja:</u> dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci >18 lat ze zwężeniem przedniej cewki moczowej</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci z: rozpoznaną chorobą autoimmunologiczną (np. liszaj twardzinowy), zakończoną niepowodzeniem operacją spodziectwa, zdiagnozowanym rakiem prostaty lub inną chorobą nowotworową</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka pacjentów¹⁰⁹</th> <th>Liczba</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>21 mężczyzn</td> </tr> <tr> <td>Wiek (średnia)</td> <td>54,9 lat (SD=16,3 lat, zakres: 24–76 lat)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Etiologia zwężenia cewki moczowej (N,%)</th> </tr> <tr> <td>Jatrogenna</td> <td>36 (42,4)</td> </tr> <tr> <td>Idiopatyczna</td> <td>9 (10,6)</td> </tr> <tr> <td>Uraz</td> <td>5 (5,9)</td> </tr> <tr> <td>Inna</td> <td>4 (4,7)</td> </tr> <tr> <td>Nieznana</td> <td>31 (36,5)</td> </tr> <tr> <td>Brak danych</td> <td>14</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Miejsce zwężenia cewki moczowej (N,%)</th> </tr> <tr> <td>Odcinek opuszkowy</td> <td>8 (85,7%)</td> </tr> <tr> <td>Cześć proksymalna i dystalna</td> <td>3 (14,3%)</td> </tr> <tr> <td>Brak danych</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka pacjentów ¹⁰⁹	Liczba	Liczba pacjentów	21 mężczyzn	Wiek (średnia)	54,9 lat (SD=16,3 lat, zakres: 24–76 lat)	Etiologia zwężenia cewki moczowej (N,%)		Jatrogenna	36 (42,4)	Idiopatyczna	9 (10,6)	Uraz	5 (5,9)	Inna	4 (4,7)	Nieznana	31 (36,5)	Brak danych	14	Miejsce zwężenia cewki moczowej (N,%)		Odcinek opuszkowy	8 (85,7%)	Cześć proksymalna i dystalna	3 (14,3%)	Brak danych	10	<p><u>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wykonalność zdefiniowano jako całkowitą liczbę zakończonych procedur bez konieczności konwersji na tradycyjną uretroplastykę Powodzenie leczenia zdefiniowano jako brak nawrotu zwężenia¹¹⁰ <p><u>Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Powikłania około- i pooperacyjne związane z przeszczepem <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaraportowano 100% wykonalność procedur uretroplastyki z wykorzystaniem przeszczepu MukoCell®. U 80,9% dorosłych mężczyzn ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® odnotowano powodzenie leczenia. U żadnego z 17 pacjentów z powodzeniem leczenia nie zaobserwowano przetoki cewki moczowej oraz powstania torbieli/workowatości cewki moczowej po uretroplastyce. Zaraportowano wzrost średniego szczytowego natężenia przepływu z 9,9 ml/s (\pm SD: 5,3 ml/s) przed operacją do 30,0 ml/s (\pmSD: 11,5) po operacji.
Charakterystyka pacjentów ¹⁰⁹	Liczba																														
Liczba pacjentów	21 mężczyzn																														
Wiek (średnia)	54,9 lat (SD=16,3 lat, zakres: 24–76 lat)																														
Etiologia zwężenia cewki moczowej (N,%)																															
Jatrogenna	36 (42,4)																														
Idiopatyczna	9 (10,6)																														
Uraz	5 (5,9)																														
Inna	4 (4,7)																														
Nieznana	31 (36,5)																														
Brak danych	14																														
Miejsce zwężenia cewki moczowej (N,%)																															
Odcinek opuszkowy	8 (85,7%)																														
Cześć proksymalna i dystalna	3 (14,3%)																														
Brak danych	10																														

¹⁰⁸ Ram-Liebig, G., Bednarz, J., Stuerzebecher, B., Fahlenkamp, D., Barbagli, G., Romano, G., Balsmeyer, U., Spiegeler, M. E., Liebig, S., & Knispel, H. (2015). Regulatory challenges for autologous tissue engineered products on their way from bench to bedside in Europe. *Advanced drug delivery reviews*, 82-83, 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.11.009>.

¹⁰⁹ Przepis analityka: w badaniu braki w zakresie danych wyłączono z obliczeń procentowych.

¹¹⁰ Przepis analityka: niepowodzenie leczenia zostało stwierdzone wtedy, gdy zaistniała konieczność zastosowania dodatkowych narzędzi po operacji, w tym do rozszerzenia.

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe				
		<table border="1" data-bbox="920 240 1471 328"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="920 240 1471 272">Długość zwężenia cewki moczowej (mm, N,%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="920 272 1227 328">Długość zwężenia cewki moczowej (średnia)</td> <td data-bbox="1227 272 1471 328">5,5 cm (SD=1,6 cm, zakres: 2–8 cm)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="920 363 1471 443"><u>Wielkość pobranego materiału:</u> Nie raportowano dokładnego rozmiaru, autorzy określili procedurę jako <i>small oral mucosa biopsy</i>.</p> <p data-bbox="920 480 1471 600"><u>Upřednie leczenie:</u> 80,9% pacjentów (N=17):</p> <ul data-bbox="987 512 1346 600" style="list-style-type: none"> • Uretrotomia: N=14 (66,7%) • Uretroplastyka: N=2 (9,5%) • Okresowa dylatacja: 4,8% (N=1) <p data-bbox="920 603 1471 652"><u>Okres obserwacji:</u> mediana 18 miesięcy (zakres: 13-22 miesiące)</p>	Długość zwężenia cewki moczowej (mm, N,%)		Długość zwężenia cewki moczowej (średnia)	5,5 cm (SD=1,6 cm, zakres: 2–8 cm)	<ul data-bbox="1570 240 2040 443" style="list-style-type: none"> • Nawrót zwężenia cewki moczowej odnotowano u 19% pacjentów (4/21 pacjentów). • U żadnego z pacjentów nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z przeszczepem oraz powikłania po pobraniu wycinka błony śluzowej jamy ustnej. <p data-bbox="1503 451 1637 475"><u>Ograniczenia:</u></p> <ul data-bbox="1570 483 2040 595" style="list-style-type: none"> • Badanie bez grupy kontrolnej • Mała próba • Brak informacji nt. okresu rekrutacji oraz etiologii zwężenia
Długość zwężenia cewki moczowej (mm, N,%)							
Długość zwężenia cewki moczowej (średnia)	5,5 cm (SD=1,6 cm, zakres: 2–8 cm)						

5.3. Analiza skuteczności

5.3.1. Przeglądy systematyczne

Tabela 7. Wyniki badań włączonych do przeglądów systematycznych Barbagli 2020 i Pastorek 2021 w zakresie skuteczności

Punkt końcowy	Przegląd systematyczny	Badanie	Populacja	Interwencja	Okres obserwacji (średnia/mediana)	Wynik
Wskaźnik powodzenia leczenia¹¹¹	Barbagli 2020	Ram-Liebig 2015	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej N=21	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej	18 miesięcy	80,9% (17/21 pacjentów)
		Ram-Liebig 2017	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej N=99	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej	24 miesiące	85% (84/99 pacjentów) Zakres: 0%-85,7% w zależności od doświadczenia ośrodków w wykonywaniu operacji w obrębie cewki moczowej
		Barbagli 2018	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej N=38	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej	55 miesięcy	84,2% (32/38 pacjentów)
		Bhargava 2008	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej związanym z lizajem twardzinowym narządów płciowych N=5	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej	33,6 miesiące	0%
		Raya-Rivera 2011	Dzieci (chłopcy) z urazowym zwężeniem tylnej cewki moczowej N=5	Uretroplastyka z wykorzystaniem przeszczepu komórek mięśniowych i autologicznych komórek nabłonkowych pęcherza moczowego wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej ¹¹²	71 miesięcy	100% (5/5 pacjentów)

¹¹¹ Przepis analityka: nie podano definicji w publikacji Barbagli 2020 oraz Pastorek 2021.

¹¹² Przepis analityka: komórki zostały wyhodowane na rurkowym rusztowaniu kolagenowym.

		Romagnoli 1990	Dzieci (chłopcy) z pierwotnym spodziectwem N=2	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek nabłonkowych cewki moczowej wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej	18 miesięcy	100% (2/2 pacjentów)
		Romagnoli 1993	Dzieci (chłopcy) ze spodziectwem N=8	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek nabłonkowych cewki moczowej wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej ¹¹³	18 miesięcy	100% (8/8 pacjentów)
		Fossum 2012	Dzieci (chłopcy) ze spodziectwem mosznowym lub krocowym N=6	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek nabłonkowych pęcherza moczowego wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej	87 miesięcy	100% (6/6 pacjentów)
	Pastorek 2021	Ram-Liebig 2017	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej N=99	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej	24 miesiące	Zakres wyników w różnych ośrodkach: 0% - 85,7%¹¹⁴ Dane nieocenzurowane z uwzględnieniem zależnego od wieku parametru szczytowego natężenia przepływu (Qmax) jako miara nawrotu zwężenia: 12 miesięcy: 70,8% (46/65 pacjentów), 24 miesiące: 76,9% (30/39 pacjentów).
		Barbagli 2018	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej N=38	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej	55 miesięcy	84,2% (32/38 pacjentów)
		Bhargava 2008	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej związanym z liszajem twardzinowym narządów płciowych N=5	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej	33,6 miesiące	0%

¹¹³ Przepis analityka: komórki zostały wyhodowane na rurce z politetrafluoroetyleny, która po 20 dniach od przeszczepu została usunięta.

¹¹⁴ Przepis analityka: autorzy zwrócili uwagę, że w 2 ośrodkach z małą liczbą pacjentów skuteczność wyniosła 0% i 50%.

		Donkov 2006	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem części opuszkowej przedniej cewki moczowej N=9	Uretroplastyka z wykorzystaniem heterogenicznego przeszczepu z matrycy kolagenowej pochodzącej z błony podśluzowej jelita cienkiego (ang. <i>small intestinal submucosa</i> , SIS) wyhodowanego metodą inżynierii tkankowej ¹¹⁵	18 miesięcy	89% (8/9 pacjentów)
		Hauser 2006	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej: część opuszkowa, (N=2), część prąciowa i opuszkowa (N=3), ogółem N=5	Uretroplastyka z wykorzystaniem heterogenicznego przeszczepu SIS wyhodowanego metodą inżynierii tkankowej	14 miesięcy	20% (1/5 pacjentów)
		Fiala 2007	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej: część opuszkowa (N=10), część prąciowa (N=31), część dystalna (N=9), ogółem N=50	Uretroplastyka z wykorzystaniem heterogenicznego przeszczepu SIS wyhodowanego metodą inżynierii tkankowej	31,2 miesięcy	80% (40/50 pacjentów)
		Palminteri 2007	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej: część prąciowa (N=1), część opuszkowa (N=16), część prąciowa i opuszkowa (N=3), ogółem N=20	Uretroplastyka z wykorzystaniem heterogenicznego przeszczepu SIS wyhodowanego metodą inżynierii tkankowej	21 miesięcy	85% (17/20 pacjentów)
		Palminteri 2012	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem części opuszkowej przedniej cewki moczowej N=25	Uretroplastyka z wykorzystaniem heterogenicznego przeszczepu SIS wyhodowanego metodą inżynierii tkankowej	71 miesięcy	76% (19/25 pacjentów)
		Xu 2013	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej: część opuszkowa (N=8), część prąciowa (N=9), część dystalna (N=10), niepowodzenie operacji spodziectwa (N=1), ogółem N=28	Uretroplastyka z wykorzystaniem heterogenicznego przeszczepu SIS wyhodowanego metodą inżynierii tkankowej	24,8 miesięcy	86% (24/28 pacjentów)

¹¹⁵ Przepis analityka: SIS jest bezkomórkowym przeszczepem matrycy kolagenowej syntetyzowanym z jelita cienkiego świni.

		Farahat 2009	Dorośli (mężczyźni) z zwężeniem części opuszkowej przedniej cewki moczowej N=10	Endoskopowa uretroplastyka z wykorzystaniem heterogenicznego przeszczepu SIS wyhodowanego metodą inżynierii tkankowej	14,25 miesięcy	80% (8/10 pacjentów)
		le Roux 2005	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem części opuszkowej przedniej cewki moczowej N=9	Endoskopowa uretroplastyka z wykorzystaniem nienasianego (ang. <i>unseeded</i>) heterogenicznego przeszczepu SIS wyhodowanego metodą inżynierii tkankowej ¹¹⁶	24 miesiące	22,2% (2/9 pacjentów)
		Atala 1999	Pacjenci (płeć męska) z niepowodzeniem operacji spodziectwa N=4 ¹¹⁷	Uretroplastyka z wykorzystaniem przeszczepu biologicznie obojętnej (ang. <i>inert</i>) matrycy kolagenowej z tkanki podśluzowej pęcherza (ang. <i>collagen-based inert matrix-bladder submucosal graft</i>) wyhodowanego metodą inżynierii tkankowej	22 miesiące	100% (4/4 pacjentów)
		El-Kassaby 2003	Dorośli ze zwężeniem cewki moczowej: N=28 ¹¹⁸	Uretroplastyka z wykorzystaniem przeszczepu biologicznie obojętnej matrycy kolagenowej z tkanki podśluzowej pęcherza wyhodowanego metodą inżynierii tkankowej	37 miesięcy	86% (24/28 pacjentów)
		Fossum 2007	Dzieci (chłopcy) ze spodziectwem mosznowym lub krocowym N=6	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej dróg moczowych hodowanych metodą <i>in vitro</i> na bezkomórkowej skórze właściwej (ang. <i>autologous in vitro cultured urothelial cells on acellular dermis</i>)	52 miesiące	100% (6/6 pacjentów)
		El-Kassaby 2008	Dorośli (mężczyźni) ze złożonym zwężeniem cewki moczowej N=30	Uretroplastyka z wykorzystaniem przeszczepu komórek błony śluzowej policzka lub przeszczepu matrycy z pęcherza moczowego (od zmarłych dawców) wyhodowanego metodą inżynierii tkankowej	25 miesięcy	Przeszczep błony śluzowej policzka vs przeszczep bezkomórkowej matrycy z pęcherza moczowego 100% (15/15 pacjentów) vs 66% (10/15 pacjentów)

¹¹⁶ Przypis analityka: nie odnaleziono publikacji, w której użyto słowo „nienasiany przeszczep” w języku polskim.

¹¹⁷ Przypis analityka: brak informacji nt. wieku pacjentów.

¹¹⁸ Przypis analityka: brak informacji nt. płci pacjentów.

		Raya-Rivera 2011	Dzieci (chłopcy) z urazowym zwężeniem tylnej cewki moczowej N=5	Uretroplastyka z wykorzystaniem przeszczepu komórek mięśniowych i autologicznych komórek nabłonkowych pęcherza moczowego wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej	71 miesięcy	100% (5/5 pacjentów)
		Fossum 2012	Dzieci (chłopcy) ze spodziectwem mosznowym lub kroczeniowym N=6	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek nabłonkowych pęcherza moczowego wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej	87 miesięcy	100% (6/6 pacjentów)
		Mandal 2020	Dorośli (mężczyźni) ze zwężeniem długiego odcinka przedniej cewki moczowej N=9	Uretroplastyka z wykorzystaniem bezkomórkowej taty/plastra osierdzia bydłęcego wyhodowanej metodą inżynierii tkankowej	8 miesięcy	88,9% (8/9 pacjentów)

[Opracowanie własne AOTMiT]

5.3.2. Badania pierwotne

Tabela 8. Podsumowanie wyników dot. skuteczności z badań pierwotnych w zakresie powodzenia leczenia

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	Wynik N (%)
Całkowity wskaźnik powodzenia leczenia chirurgicznego	Karapanos 2023b Karapanos 2021 ¹¹⁹	Dorośli mężczyźni ze zdiagnozowanym zwężeniem przedniej cewki moczowej >2 cm, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	Okres obserwacji Karapanos 2023: 52 mies. vs 53.5 mies.: 68,8% vs 78,9%, p=0,155 Okres obserwacji Karapanos 2021: 38 mies.: 68,8%
	Karapanos 2021	Dorośli mężczyźni ze zdiagnozowanym zwężeniem przedniej cewki moczowej >2 cm, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® N=77	Wynik w zależności od długości zwężenia cewki: <ul style="list-style-type: none"> • 2-<4 cm: 87,5% (14/16) • 4-<6cm: 69,2% (27/39) • ≥6 cm: 54,5% (12/22) Wynik w zależności od liczby uprzednich wykonanych zabiegów (przed zabiegiem MukoCell®): <ul style="list-style-type: none"> • Brak: 100% (5/5) • 1: 85,7% (12/14)

¹¹⁹ Przepis analityka: wyniki w badaniu podano wyłącznie dla grupy MukoCell®.

			<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2: 73,8% (31/42) • Wielokrotna dylatacja (>10): 31,3% (5/16) <p>Wynik w zależności od zastosowanej techniki chirurgicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeszczep brzuszny/nakładka brzuszna (ang. <i>ventral onlay</i>): 75% (30/40) • Przeszczep grzbietowy/nakładka grzbietowa (ang. <i>dorsal onlay</i>): 57,1% (12/21) • Wkładka grzbietowa (ang. <i>dorsal inlay</i>): 40% (2/5) • Metoda łączona: 81,8% (9/11) <p>Wynik w zależności od lokalizacji miejsca zwężenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Część opuszkowa: 75,6% (34/45) • Część prąciowo-opuszkowa: 56,3% (9/16) • Część prąciowa: 60% (6/10) • Część opuszkowo-błoniasta: 75% (3/4) • Część prąciowa i opuszkowa łącznie: 50% (1/2)
	Barbagli 2018	Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® N=38	84,2% (32/38)
	Ram-Liebig 2015	Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® N=21	80,9% (17/21 pacjentów)
	Ram-Liebig 2017	Dorośli mężczyźni z nawracającym zwężeniem cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell®: N=98 ¹²⁰ pacjentów, w tym liczba pacjentów leczona w poszczególnych ośrodkach:	<p>Łączny odsetek pacjentów, u których nie nastąpił nawrót zwężenia ze wszystkich ośrodków uczestniczących w badaniu: 67,3%¹²¹ (95% CI: 57,6-77,0):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ośrodek: 85,7% (95% CI: 59,7-100) • 2 ośrodek: 80,0% (95% CI: 55,2-100)

¹²⁰ Przypis analityka: pierwsza ocena w przypadku 1 pacjenta została wykonana w późniejszym czasie.

¹²¹ Ocena wykonana na po 12 mies. od operacji.

		<ul style="list-style-type: none"> • 1 ośrodek: N= 8 • 2 ośrodek: N=10 • 3 ośrodek: N=27 • 4 ośrodek: N=23 • 5 ośrodek: N=6 • 6 ośrodek: N=13 • 7 ośrodek: N=6 • 8 ośrodek: N=5 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 ośrodek: 72,3% (95% CI: 54,7-89,9) • 4 ośrodek: 69,3% (95% CI: 50,3-88,3) • 5 ośrodek: 66,7% (95% CI: 28,9-100) • 6 ośrodek: 56,4% (95% CI: 27,2-85,6) • 7 ośrodek: 50,0% (95% CI: 10,0-90,0) • 8 ośrodek: 0%¹²² <p>Wynik w zależności od liczby uprzednich wykonanych zabiegów (przed zabiegiem MukoCell®):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 zabieg chirurgiczny (N=18) vs ≥4 zabiegi chirurgiczne (N=26): p=0,019
		Analiza danych nieocenzurowanych: Dorośli mężczyźni z nawracającym zwężeniem cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® N=98 pacjentów	69,4% (68 pacjentów) (95% CI: 59,3-78,3)
		Dorośli mężczyźni z nawracającym zwężeniem cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® N=98 pacjentów	58,2% ¹²³ (95% CI: 47,7-68,7)
		Analiza danych nieocenzurowanych: N= 98 pacjentów	62,2% (61 pacjentów) (95% CI: 51,9-71,8)
Nawrót zwężeń cewki moczowej	Karapanos 2023b Karapanos 2021	Dorośli mężczyźni ze zdiagnozowanym zwężeniem przedniej cewki moczowej >2 cm, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell®, vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	Okres obserwacji Karapanos 2023: 52 mies. vs 53.5 mies.: 31,2% (N=24) vs 21,1% (N=16), p=0,155 Okres obserwacji Karapanos 2021: 38 mies.: 31,2% (N=24)
	Barbagli 2018	Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® i nie osiągnięto wskaźnika powodzenia leczenia N=6	<ul style="list-style-type: none"> • 3 mies. po operacji: 33,3% (N=2) • 6 mies. po operacji: 16,7% (N=1) • 10 mies. po operacji: 16,7% (N=1) • 12 mies. po operacji: 33,3% (N=2)
	Ram-Liebig 2015	Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® N=21	19% (4/21 pacjentów) ¹²⁴

¹²² Przepis analityka: u 3 z 5 pacjentów operacja nie powiodła się, u 2 pacjentów wyniki ocenzurowano.

¹²³ Ocena wykonana na po 24 miesiącach od operacji.

¹²⁴ Przepis analityka: po 2 miesiącach: 2 zwężenia, po 6 miesiącach: 1 zwężenie, po 11 miesiącach: 1 zwężenie.

Tabela 9. Podsumowanie wyników dot. skuteczności z badań pierwotnych w zakresie dolegliwości w obrębie cewki moczowej oraz jamy ustnej

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	Wynik N (%)
Odczuwanie bólu w obrębie cewki moczowej 10 dni po operacji	Ram-Liebig 2017	Dorośli mężczyźni z nawracającym zwężeniem cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell®, z nawracającym zwężeniem cewki moczowej, poddana ocenie bólu po 10 dniach od operacji N=90	<ul style="list-style-type: none"> • Brak bólu: N=63,3% (57 pacjentów) • Łagodny ból: N=36,7% (33 pacjentów) • Umiarkowany ból: N=4,4% (4 pacjentów)
Odczuwanie bólu w obrębie cewki moczowej bezpośrednio po usunięciu cewnika oraz ≥ 3 mies. po plastyce cewki moczowej	Ram-Liebig 2017	Nie raportowano liczby analizowanych pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpośrednio po usunięciu cewnika łagodny ból: 10% • 3 mies. po plastyce cewki moczowej i później: łagodny przemijający ból : 1-3 pacjentów
Odczuwanie bólu w obrębie jamy ustnej	Ram-Liebig 2017	Nie raportowano liczby analizowanych pacjentów	Łagodny, przejściowy ból: N=3
	Karapanos 2023b	MukoCell® vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	<ul style="list-style-type: none"> • 3 tygodnie po operacji: 5,2% (N=4) vs 31,6% (N=24), p=0,001 • 6 mies. po operacji: 0 vs 2,6% (N=2), p=0,152 • 12 mies. po operacji: 0 vs 0
Sztywność ust	Karapanos 2023b	MukoCell® vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	<ul style="list-style-type: none"> • 3 tygodnie po operacji: 0 vs 30,3% (N=23), p<0,001 • 6 mies. po operacji: 0 vs 6,6% (N=5), p=0,028 • 12 mies. po operacji: 0 vs 5,3% (N=4), p=0,058
Zaburzenia czucia w jamie ustnej	Karapanos 2023b	MukoCell® vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	<ul style="list-style-type: none"> • 3 tygodnie po operacji: 0 vs 36,8% (N=28), p<0,001 • 6 mies. po operacji: 0 vs 11,8% (N=9), p=0,001 • 12 mies. po operacji: 0 vs 9,2% (N=7), p=0,006
Zaburzenia funkcjonalne (mówienie, jedzenie, uśmiechanie się, gwizdanie)	Karapanos 2023b	MukoCell® vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	<ul style="list-style-type: none"> • 3 tygodnie po operacji: 0 vs 13,2% (N=10), p<0,001 • 6 mies. po operacji: 0 vs 3,9% (N=3), p=0,120 • 12 mies. po operacji: 0 vs 3,9% (N=3), p=0,120

<p>Zaburzenia w obrębie jamy ustnej stanowiące obciążenie w codziennym funkcjonowaniu</p>	<p>Karapanos 2023b</p>	<p>MukoCell® vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76</p>	<p>3 tygodnie po operacji, p<0,001:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak: 94,8 (N=73) vs 60,5% (N=46) • Niewielkie¹²⁵: 3,9% (N=3) vs 19,7% (N=15) • Umiarkowane: 0 vs 14,5% (N=11) • Poważne: 0 vs 5,3% (N=4) • Bardzo poważne: 0 vs 0 <p>6 mies. po operacji, p=0,003:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak: 100% (N=77) vs 88,2% (N=67) • Niewielkie: 0 vs 6,6% (N=5) • Umiarkowane: 0 vs 2,6% (N=2) • Poważne: 0 vs 1,3% (N=1) • Bardzo poważne: 0 vs 0 <p>12 mies. po operacji, p=0,028:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak: 100% (N=77) vs 92,1% (N=70) • Niewielkie: 0 vs 5,3% (N=4) • Umiarkowane: 0 vs 1,3% (N=1) • Poważne: 0 vs 0 • Bardzo poważne: 0 vs 0
--	------------------------	--	--

Tabela 10. Podsumowanie wyników dot. skuteczności z badań pierwotnych w zakresie pozostałych punktów końcowych

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	Wynik N (%)
<p>Wykonalność uretroplastyki z wykorzystaniem przeszczepu MukoCell®</p>	<p>Ram-Liebig 2015</p>	<p>Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® N=21</p>	<p>100% zabiegów</p>
<p>Przetoka cewki moczowej</p>	<p>Ram-Liebig 2015</p>	<p>Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® i uzyskano powodzenie leczenia N=17</p>	<p>0% (0/17 pacjentów)</p>
<p>Powstawanie torbieli/workowatość cewki moczowej (ang. urethral sacculation)</p>	<p>Ram-Liebig 2015</p>	<p>Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® i uzyskano powodzenie leczenia N=17</p>	<p>0% (0/17 pacjentów)</p>
<p>Samoistne oddanie moczu po usunięciu cewnika po plastyce cewki moczowej</p>	<p>Ram-Liebig 2017</p>	<p>Dorośli mężczyźni z nawracającym zwężeniem cewki moczowej, przed plastyką cewki moczowej vs pacjenci po plastyce cewki moczowej: N=72 vs N=81</p>	<p>52 (70,8%) vs 75 (92,6%)</p>

¹²⁵ Przepis analityka: ang. a little.

Zmiana szczytowego natężenia przepływu moczu przed operacją vs po operacji (średnia, SD/zakres)	Ram-Liebig 2017	Dorośli mężczyźni z nawracającym zwężeniem cewki moczowej przed plastyką cewki moczowej vs pacjenci po usunięciu cewnika po plastyce cewki moczowej: N=57 vs N=51	8,3 ml/s (4,7 ml/s) vs 25,4 ml/s (14,7 ml/s), p=nie raportowano
	Karapanos 2023b	Dorośli mężczyźni ze zdiagnozowanym zwężeniem przedniej cewki moczowej >2 cm, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	<u>MukoCell® (mediana, zakres):</u> 5 ml/s (3,2–8,1) vs 18,9 (15,3–25,4) <u>NOMG (mediana, zakres):</u> 5 ml/s (3,0–9,3) vs 20,6 ml/s (15,3–27,3) Wzrost o: (mediana (zakres)): 14,1 ml/s (9,7-18,4) vs 15,7 ml/s (9,2-23,8), p=0,363
	Barbagli 2018	Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® N=38	5,9 ml/s (3,5-8,9) vs 20,6 ml/s (12,4-48,3)
	Ram-Liebig 2015	Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® N=21	9,9 ml/s (± SD: 5,3 ml/s) vs 30,0 ml/s (±SD: 11,5)
Redukcja objętość zalegającego moczu po mikcji po wykonaniu operacji (ang. post-void residua, PVR)	Karapanos 2023b	Dorośli mężczyźni ze zdiagnozowanym zwężeniem przedniej cewki moczowej >2 cm, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell®, vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	Karapanos 2023 (okres obserwacji 52 mies. vs 53,3 mies.) <u>MukoCell® (mediana, zakres):</u> 85 ml (50–120) vs 0 ml (0–20) <u>NOMG (mediana, zakres):</u> 90 ml/s (35–150) vs 0 (0-14) Redukcja o (mediana, zakres): 75 ml (40-110) vs 83 ml (35-150), p= 0.489 Karapanos 2021: (okres obserwacji 38 mies.) Mediana po operacji: 0 ml (0–20 mL)
Czas trwania zabiegu (mediana, zakres)	Karapanos 2023b Karapanos 2021	Dorośli mężczyźni ze zdiagnozowanym zwężeniem przedniej cewki moczowej >2 cm, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell®, vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	Okres obserwacji Karapanos 2023: 52 mies. vs 53,5 mies.: 104 min. (86-130 min.) vs 182 min (154-214 min.), p<0,001 Okres obserwacji Karapanos 2021: 38 mies: 104 min. (86-130 min.)
Ocena objawów prostaty wg Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Prostaty	Karapanos 2023b	Dorośli mężczyźni ze zdiagnozowanym zwężeniem przedniej cewki moczowej >2 cm, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell®, vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	Różnica w wyniku na skali IPSS (wynik przed operacją – wynik po operacji) ¹²⁶ : 18 pkt. (12-24) vs 16 pkt. (8-20), p=0,14

¹²⁶ Przepis analityka: redukcja oznacza poprawę.

5.4. Analiza bezpieczeństwa

5.4.1. Przeglądy systematyczne

Tabela 11. Wyniki badań włączonych do przeglądów systematycznych Barbagli 2020 i Pastorek 2021 w zakresie bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Przegląd systematyczny	Badanie	Populacja	Interwencja	Okres obserwacji (średnia/mediana)	Wynik
Przetoka cewki moczowej	Barbagli 2020	Romagnoli 1993	Dzieci (chłopcy) ze spodnictwem N=8	Uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek nabłonkowych cewki moczowej wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej ¹²⁷	18 miesięcy	12,5% (1/8 pacjentów)
Ujście cewki moczowej wymagające poszerzenia						100% (8/8 pacjentów)

[Opracowanie własne AOTMiT]

5.4.2. Badania pierwotne

Tabela 12. Podsumowanie wyników dot. bezpieczeństwa z badań pierwotnych

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	Wynik n (%)
Zakażenie dróg moczowych	Ram-Liebig 2017	Nie raportowano liczby analizowanych pacjentów	Wynik po 6 tyg. oraz 16 mies.: N=2
	Karapanos 2023b	Dorośli mężczyźni ze zdiagnozowanym zwężeniem przedniej cewki moczowej >2 cm, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	6,7% (N=5) vs 11,8% (N=9), p=0,273
Kamienie w moczowodzie (po 2 mies.)	Ram-Liebig 2017	Nie raportowano liczby analizowanych pacjentów	N=1
Choroba Crohna (po 2 mies.)	Ram-Liebig 2017	Nie raportowano liczby analizowanych pacjentów	N=1
Zatorowość płucna (pooperacyjna)	Ram-Liebig 2017	Nie raportowano liczby analizowanych pacjentów	N=1
Atak padaczki (pooperacyjny)	Ram-Liebig 2017	Nie raportowano liczby analizowanych pacjentów	N=1
Zgon (po 34 mies.)	Ram-Liebig 2017	Nie raportowano liczby analizowanych pacjentów	N=1

¹²⁷ Przypis analityka: komórki zostały wyhodowane na rurce z politetrafluoroetyleny, która po 20 dniach od przeszczepu została usunięta.

Miejscowe zakażenie skóry (pooperacyjnie)	Ram-Liebig 2017	Nie raportowano liczby analizowanych pacjentów	N=1
Rozejście się rany	Karapanos 2023b	Dorośli mężczyźni ze zdiagnozowanym zwężeniem przedniej cewki moczowej >2 cm, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	6,5% (N=5) vs 7,9% (N=6), p=nie raportowano
Krwiak	Karapanos 2023b	Dorośli mężczyźni ze zdiagnozowanym zwężeniem przedniej cewki moczowej >2 cm, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	0 vs 5,2% (N=4), p=nie raportowano
Przetoka cewki moczowej po 3 tyg. od operacji	Karapanos 2023b	Dorośli mężczyźni ze zdiagnozowanym zwężeniem przedniej cewki moczowej >2 cm, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® vs natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (NOMG): N=77 vs N=76	9,1% (N=7) vs 6,6% (N=5), p=0,563
Zdarzenia niepożądane związane z przeszczepem	Ram-Liebig 2015	Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® N=21	N=0 zdarzeń
Powikłania po pobraniu wycinka błony śluzowej jamy ustnej	Ram-Liebig 2015	Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® N=21	N=0 zdarzeń
Miejscowe i ogólne działania niepożądane łącznie	Barbagli 2018	Dorośli mężczyźni ze zwężeniem przedniej cewki moczowej, u których wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® N=38	N=0 zdarzeń

5.5. Doniesienia konferencyjne

Poniżej opisano 7 doniesień konferencyjnych (abstraktów), które odnaleziono na etapie selekcji publikacji. Należy mieć na uwadze to, że wyniki z badań dostępnych jedynie w formie abstraktów konferencyjnych są ograniczone i wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest wysoką niepewnością z uwagi na brak szczegółowo opisanej metodologii, charakterystyki pacjentów oraz wyników.

Tabela 13. Charakterystyka abstraktów konferencyjnych

Badanie	Opis badania	Populacja	Wyniki/Wnioski																					
<p>Akbarov 2018¹²⁸</p> <p>[Abstrakt: 33rd Annual EAU Congress Copenhagen Eur]</p>	<p><u>Cel:</u> nie określono</p> <p><u>Typ badania:</u> badanie opisowe typu seria przypadków</p> <p><u>Interwencja:</u> urethroplastyka z wykorzystaniem przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej metodą MukoCell®</p>	<p><u>Opis populacji:</u> pacjenci z nawracającym zwężeniem cewki moczowej, u których wykonano plastikę cewki moczowej przy użyciu MukoCell®.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>MukoCell®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>15¹²⁹</td> </tr> <tr> <td>Wiek; średnia (zakres)</td> <td>69,5 lat (39-87)</td> </tr> <tr> <td>Średni pobyt w szpitalu</td> <td>5 dni</td> </tr> <tr> <td>Czas operacji (średnia, zakres)</td> <td>80 min. (70-150 min.)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Umiejscowienie zwężenia cewki moczowej; n (%)</td> <td>Części opuszkowa</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Część prąciowa</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Część opuszkowo-prąciowa</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Długość zwężenia cewki moczowej w cm; średnia (zakres)</td> <td>4 cm (2-7 cm)</td> </tr> <tr> <td>Wielkość pobranego materiału</td> <td>3x3 mm</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	MukoCell®	N	15 ¹²⁹	Wiek; średnia (zakres)	69,5 lat (39-87)	Średni pobyt w szpitalu	5 dni	Czas operacji (średnia, zakres)	80 min. (70-150 min.)	Umiejscowienie zwężenia cewki moczowej; n (%)	Części opuszkowa	10	Część prąciowa	5	Część opuszkowo-prąciowa	4	Długość zwężenia cewki moczowej w cm; średnia (zakres)	4 cm (2-7 cm)	Wielkość pobranego materiału	3x3 mm	<p><u>Średni okres obserwacji:</u> 10 mies. (zakres: 3-11 mies.)</p> <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średni pooperacyjny przepływ moczu wyniósł 27 ml/s. U 2 (13,3%) pacjentów wystąpił nawrót zwężenia (w części przedniej prąciowej, po 5 przebytych operacjach endoskopowych) <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U żadnego z pacjentów nie wystąpił krwotok w związku z przebytą operacją. <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Skuteczność plastyki cewki moczowej przy użyciu MukoCell® wyniosła 86% i nie była gorsza od metody konwencjonalnej wykorzystującej natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej. Zastosowanie MukoCell® pozwala na: wycięcie mniejszych fragmentów jamy ustnej niż w metodzie konwencjonalnej, zapobieganie wystąpieniu powikłań towarzyszących biopsji jamy ustnej, skrócenie czasu trwania operacji, uproszczenie techniki operacyjnej.
Parametr	MukoCell®																							
N	15 ¹²⁹																							
Wiek; średnia (zakres)	69,5 lat (39-87)																							
Średni pobyt w szpitalu	5 dni																							
Czas operacji (średnia, zakres)	80 min. (70-150 min.)																							
Umiejscowienie zwężenia cewki moczowej; n (%)	Części opuszkowa	10																						
	Część prąciowa	5																						
	Część opuszkowo-prąciowa	4																						
Długość zwężenia cewki moczowej w cm; średnia (zakres)	4 cm (2-7 cm)																							
Wielkość pobranego materiału	3x3 mm																							

¹²⁸ Akbarov, I., Zugor, V., Heidenreich, A. (2018). Urethral reconstruction using tissue-engineered oral mucosa graft MukoCell® in onlay technique. *European Urology Supplements*, 17(2), e1939. Doi:10.1016/S1569-9056(18)32344-3.

¹²⁹ Łączna liczebność populacji (15 pacjentów) nie zgadza się ze wskazaną liczbą pacjentów w podziale na umiejscowienie zwężenia cewki moczowej (łącznie wykazano 19 pacjentów, tj.: w części opuszkowej 10 pacjentów, w części prąciowej 5 pacjentów, w części opuszkowo-prąciowej: 4 pacjentów).

Badanie	Opis badania	Populacja	Wyniki/Wnioski																
Beier 2014 ¹³⁰	<p><u>Cel:</u> ocena powikłań po rekonstrukcji zwężenia cewki moczowej o długości 6 cm. Przy użyciu MukoCell®</p> <p><u>Typ badania:</u> badanie opisowe typu seria przypadków</p> <p><u>Interwencja:</u> uretroplastyka z wykorzystaniem przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej metodą MukoCell®</p>	<p><u>Opis populacji:</u> pacjenci, u których wykonano rekonstrukcję zwężenia cewki moczowej (część opuszkowa) przy użyciu MukoCell®.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>MukoCell®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Wiek; średnia (zakres)</td> <td>46,7 lat (24-70)</td> </tr> <tr> <td>Średni pobyt w szpitalu</td> <td>Nie określono</td> </tr> <tr> <td>Czas operacji (średnia, zakres)</td> <td>Nie określono</td> </tr> <tr> <td>Umiejscowienie zwężenia cewki moczowej; n (%)</td> <td>Nie określono</td> </tr> <tr> <td>Długość zwężenia cewki moczowej w cm; średnia (zakres)</td> <td>5,6 cm (4-7 cm)</td> </tr> <tr> <td>Wielkość pobranego materiału</td> <td>5x5 mm.</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	MukoCell®	N	10	Wiek; średnia (zakres)	46,7 lat (24-70)	Średni pobyt w szpitalu	Nie określono	Czas operacji (średnia, zakres)	Nie określono	Umiejscowienie zwężenia cewki moczowej; n (%)	Nie określono	Długość zwężenia cewki moczowej w cm; średnia (zakres)	5,6 cm (4-7 cm)	Wielkość pobranego materiału	5x5 mm.	<p><u>Średni okres obserwacji:</u> 9,3 mies. (zakres: 3-18 mies.)</p> <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nawrót zwężenia u 2 pacjentów (20%) w okresie 3 mies. od operacji. Ocena przepływu moczu po 3 mies. USG oraz uretroskopia po 3 mies. <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów nie wystąpiły powikłania pooperacyjne ani powikłania w miejscu pobrania. <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rekonstrukcja cewki moczowej przy użyciu MukoCell® jest możliwe, a brak powikłań w miejscu pobrania jest zaletą tej metody. U 20% pacjentów wystąpił nawrót zwężenia po 3 mies. od operacji. Procedura nadal uważana jest za eksperymentalną i należy ocenić efekty w dłuższej perspektywie czasowej.
Parametr	MukoCell®																		
N	10																		
Wiek; średnia (zakres)	46,7 lat (24-70)																		
Średni pobyt w szpitalu	Nie określono																		
Czas operacji (średnia, zakres)	Nie określono																		
Umiejscowienie zwężenia cewki moczowej; n (%)	Nie określono																		
Długość zwężenia cewki moczowej w cm; średnia (zakres)	5,6 cm (4-7 cm)																		
Wielkość pobranego materiału	5x5 mm.																		
Barbagli 2013 ¹³¹	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) u pacjentów z idiopatycznym, niepowikłanym zwężeniem części opuszkowej cewki moczowej</p> <p><u>Typ badania:</u> badanie opisowe typu seria przypadków (<i>preliminary clinical report</i>)</p>	<p><u>Opis populacji:</u> pacjenci (dorośli mężczyźni) z idiopatycznym, niepowikłanym zwężeniem części opuszkowej cewki moczowej po przebytym zabiegu uretroplastyki z wykorzystaniem metody MukoCell® w okresie od grudnia 2010 r. do maja 2012 r.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>MukoCell®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Wiek; średnia (zakres)</td> <td>43 lata (31–75 lat)</td> </tr> <tr> <td>Umiejscowienie zwężenia cewki moczowej; n (%)</td> <td>Część opuszkowa: 100%</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	MukoCell®	N	12	Wiek; średnia (zakres)	43 lata (31–75 lat)	Umiejscowienie zwężenia cewki moczowej; n (%)	Część opuszkowa: 100%	<p><u>Średni okres obserwacji:</u> 10 miesięcy (zakres: 4–21 miesięcy)</p> <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U 1 pacjenta (8,4%) odnotowano nawrót zwężenia wymagający dalszych działań, natomiast u pozostałych 11 pacjentów nie zaobserwowano nawrotu zwężenia cewki moczowej. <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u> nie raportowano.</p> <p><u>Wnioski:</u></p>								
Parametr	MukoCell®																		
N	12																		
Wiek; średnia (zakres)	43 lata (31–75 lat)																		
Umiejscowienie zwężenia cewki moczowej; n (%)	Część opuszkowa: 100%																		

¹³⁰ Beier, J., Rahm-Liebig, G., Pandey, A., Keller, H. (2014). Reconstruction of extended urethral stricture with tissue engineered autologous buccal mucosal graft (MukoCell®). *European Urology Supplements*, 13(1), eV60. Doi: 10.1016/S1569-9056(14)61189-1.

¹³¹ Barbagli, G., Ram Liebig, G., Fahlenkamp, D., Lazzeri, M. (2013). New bulbar urethroplasty using tissue-engineered oral mucosal graft: A preliminary clinical report. *Journal of Urology*, 189(4), pp. e1. <https://doi/10.1016/j.juro.2013.02.1376>.

Badanie	Opis badania	Populacja		Wyniki/Wnioski															
	<p><u>Interwencja:</u> uretroplastyka z wykorzystaniem przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®)</p> <p>Po 3 tygodniach po operacji u pacjentów wykonano urografię mikcyjną. Podczas okresu obserwacji co 3 miesiące wykonywano uroflowmetrię.</p>	Długość zwężenia cewki moczowej w cm (zakres)	4 cm (2–6 cm)	<ul style="list-style-type: none"> Autorzy są zdania, że niniejsze wstępne badanie wykazało zadowalające wyniki w zakresie skuteczności zastosowania przeszczepu MukoCell® u pacjentów z niepowikłanym zwężeniem części opuszkowej cewki moczowej. W celu potwierdzenia wyników potrzebne są dalsze badania z dłuższym okresem obserwacji. 															
<p>Knispel 2013¹³³</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) z uwzględnieniem techniki <i>onlay</i> u pacjentów z nawrotami zwężenia cewki moczowej</p> <p><u>Typ badania:</u> badanie opisowe typu seria przypadków</p> <p><u>Interwencja:</u> jednoetapowa uretroplastyka z wykorzystaniem przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej</p>	<p><u>Opis populacji:</u> pacjenci z nawrotami zwężenia cewki moczowej</p>		<p><u>Średni okres obserwacji:</u> 6–12 miesięcy</p> <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nawrót zwężenia wystąpił u 2 pacjentów (13,3%): po 1 i 3 miesiącach. U pozostałych 13 pacjentów (18,7%) (bez nawrotu zwężenia) szczyt przepływu moczu wyniósł 16–36 ml/s. <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie odnotowano żadnych powikłań w miejscu pobrania materiału. Nie zaraportowano żadnych powikłań w trakcie wykonania przeszczepu MukoCell® techniką <i>onlay</i>. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło działanie niepożądane podczas okresu obserwacji (zakres: 6–12 miesięcy). <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Autorzy badania wskazują na obiecujące wyniki jednoetapowej uretroplastyki z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® z użyciem techniki chirurgicznej <i>onlay</i>. Autorzy podkreślają rolę dodatkowych badań z dłuższym okresem obserwacji. 															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1189 563 1240 611">Parametr</th> <th data-bbox="1240 563 1413 611">MukoCell®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1189 611 1240 651">N</td> <td data-bbox="1240 611 1413 651">15</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 651 1240 683">Wiek (zakres)</td> <td data-bbox="1240 651 1413 683">37–86 lat</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 683 1240 754">Umiejscowienie zwężenia cewki moczowej; n (%)</td> <td data-bbox="1240 683 1413 754">Nie raportowano</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 754 1240 786">Długość zwężenia cewki moczowej w cm (zakres)</td> <td data-bbox="1240 754 1413 786">1–5 cm¹³⁴</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 786 1240 842">Etiologia zwężenia cewki moczowej</td> <td data-bbox="1240 786 1413 842">Nie raportowano</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 842 1240 898">Wcześniejsze procedury endoskopowe</td> <td data-bbox="1240 842 1413 898">Nie raportowano</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 898 1240 938">Wielkość pobranego materiału</td> <td data-bbox="1240 898 1413 938">0,4 x 0,8 cm</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	MukoCell®	N	15	Wiek (zakres)	37–86 lat	Umiejscowienie zwężenia cewki moczowej; n (%)	Nie raportowano	Długość zwężenia cewki moczowej w cm (zakres)	1–5 cm ¹³⁴	Etiologia zwężenia cewki moczowej	Nie raportowano	Wcześniejsze procedury endoskopowe	Nie raportowano	Wielkość pobranego materiału	0,4 x 0,8 cm		
Parametr	MukoCell®																		
N	15																		
Wiek (zakres)	37–86 lat																		
Umiejscowienie zwężenia cewki moczowej; n (%)	Nie raportowano																		
Długość zwężenia cewki moczowej w cm (zakres)	1–5 cm ¹³⁴																		
Etiologia zwężenia cewki moczowej	Nie raportowano																		
Wcześniejsze procedury endoskopowe	Nie raportowano																		
Wielkość pobranego materiału	0,4 x 0,8 cm																		

¹³² Przepis analityka: określono jako *tiny oral mucosa biopsy*.

¹³³ Knispel, H., Spiegler, M.E., Ram-Liebig, G. (2013). One-stage urethroplasty with autologous tissue-engineered oral mucosa graft (MukoCell®) in an onlay technique. *Urologe - Ausgabe A*, 52(1), pp. 81.

¹³⁴ Przepis analityka: u 2 pacjentów występowało >1 zwężenie: jeden pacjent miał 2 zwężenia o długości 4 cm, natomiast drugi pacjent miał 2 zwężenia o długości 4 cm i 3,8 cm.

Badanie	Opis badania	Populacja	Wyniki/Wnioski																
Knispel 2014 ¹³⁵	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności zastosowania przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej z wykorzystaniem metody inżynierii tkankowej w leczeniu zwężenia cewki moczowej (MukoCell®)</p> <p><u>Typ badania:</u> badanie dwuśrodkowe, typu seria przypadków</p> <p><u>Interwencja:</u> jednoetapowa plastyka cewki moczowej metodą inżynierii tkankowej (MukoCell®)</p>	<p><u>Opis populacji:</u> pacjenci z nawrotem zwężenia cewki moczowej w części opuszkowej lub opuszkowo-praciowej</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci z alergią na którykolwiek składnik MukoCell®, pacjenci poddani uprzednio radioterapii lub laseroterapii cewki moczowej, pacjenci z ciężką postacią choroby autoimmunologicznej</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>MukoCell®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>Wiek; (zakres)</td> <td>24-86 lat</td> </tr> <tr> <td>Umieszczenie zwężenia cewki moczowej; n (%)</td> <td>Nie raportowano</td> </tr> <tr> <td>Długość zwężenia cewki moczowej w mm (zakres)</td> <td>2-7,8 cm</td> </tr> <tr> <td>Etiologia zwężenia cewki moczowej; n (%)</td> <td>Nie raportowano</td> </tr> <tr> <td>Liczba wcześniejszych procedur endoskopowych; średnia (zakres)</td> <td>Nie raportowano</td> </tr> <tr> <td>Wielkość pobranego materiału</td> <td>0,4 cm x 0,8 cm</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	MukoCell®	N	29	Wiek; (zakres)	24-86 lat	Umieszczenie zwężenia cewki moczowej; n (%)	Nie raportowano	Długość zwężenia cewki moczowej w mm (zakres)	2-7,8 cm	Etiologia zwężenia cewki moczowej; n (%)	Nie raportowano	Liczba wcześniejszych procedur endoskopowych; średnia (zakres)	Nie raportowano	Wielkość pobranego materiału	0,4 cm x 0,8 cm	<p><u>Średni okres obserwacji:</u> 12,7 mies.</p> <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wszyscy pacjenci, po wyciągnięciu cewnika, samoistnie oddali mocz (3 tyg. po plastyce cewki moczowej), w badaniu radiologicznym wykazano drożność cewki moczowej. Średni pooperacyjny szczytowy przepływ moczu wynosił 27,1 ml/s. U 4 pacjentów (13,8%) wystąpił nawrót zwężenia cewki moczowej w okresie 12 mies. po operacji. U 1 pacjenta wystąpiło pooperacyjne zwężenie przewodu moczowego, natomiast w miejscu wszczepienia cewki moczowej przy użyciu metody MukoCell® nie występowało zwężenie. <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie raportowano. <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Konieczne jest przeprowadzenie badań na większej próbie pacjentów i z dłuższym okresem obserwacji, aby można było ocenić, czy przeszczep błony śluzowej jamy ustnej z wykorzystaniem inżynierii tkankowej może w przyszłości zastąpić natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej w plastyce cewki moczowej.
Parametr	MukoCell®																		
N	29																		
Wiek; (zakres)	24-86 lat																		
Umieszczenie zwężenia cewki moczowej; n (%)	Nie raportowano																		
Długość zwężenia cewki moczowej w mm (zakres)	2-7,8 cm																		
Etiologia zwężenia cewki moczowej; n (%)	Nie raportowano																		
Liczba wcześniejszych procedur endoskopowych; średnia (zakres)	Nie raportowano																		
Wielkość pobranego materiału	0,4 cm x 0,8 cm																		
Engel 2012 ¹³⁶	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) z uwzględnieniem techniki <i>onlay/inlay</i> u pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej</p>	<p><u>Opis populacji:</u> nie określono</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>MukoCell®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Wiek (zakres)</td> <td>31-75 lat</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	MukoCell®	N	10	Wiek (zakres)	31-75 lat	<p><u>Średni okres obserwacji:</u> nie określono¹³⁸</p> <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zakres przedoperacyjnego vs pooperacyjnego szczytowego przepływu moczu: 0-15 ml/s vs 16-32 ml/s (brak zalegania moczu). 										
Parametr	MukoCell®																		
N	10																		
Wiek (zakres)	31-75 lat																		

¹³⁵ Knispel, H., Spiegeler, M., Stuerzebecher, B., Fahlenkamp, D., Balsmeyer, U., Romano, G., Lazzeri, M., Barbagli, G., Ram-Liebig, G. (2014). Urethroplasty with Autologous Tissue- Engineered Oral Mucosa Graft: Efficacy Results in Two Centers. *Urology*, 84(4 suppl. 1).

¹³⁶ Engel, O., Ram-Liebig, G., Reiss, P., Schwaiger, B., Pfalzgraf, D., Dahlem, R., Fosch, M. (2012). Tissue-engineered buccal mucosa urethroplasty. Outcome of our first 10 patients. *The Journal of urology*, 187(4), 6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.02.057>.

¹³⁸ Przepis analityka: autorzy napisali, że po 10 dniach usunięto cewnik, natomiast po 3 tygodniach wykonano uretrografię i usunięto cewnik z okolicy nadtonowej po czym wykonano badanie przepływu moczu.

Badanie	Opis badania	Populacja		Wyniki/Wnioski																	
	<p><u>Typ badania:</u> badanie opisowe typu seria przypadków</p> <p><u>Interwencja:</u> otwarta uretroplastyka z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej</p> <p>Technikę brzuszno-grzbietową „onlay” zastosowano u 9 (90%) pacjentów, technikę „inlay” – u 1 (10%) pacjenta.</p>	Umieszczenie zwężenia cewki moczowej; n (%)	<table border="1"> <tr> <td>Części opuszkowa</td> <td>9 (90%)</td> </tr> <tr> <td>Część prąciowa</td> <td>1 (10%)</td> </tr> </table>	Części opuszkowa	9 (90%)	Część prąciowa	1 (10%)	<ul style="list-style-type: none"> U 1 pacjenta z wielokrotnie przeprowadzoną uretrotomią wewnętrzną i dylatacją wystąpiło bardzo krótkie zwężenie nad miejscem przeszczepu. Szczytowy przepływ moczu wyniósł 5 ml/s. zaobserwowano szeroki obszar zaimplementowanego przeszczepu MukoCell®¹³⁹. <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie odnotowano powikłań w miejscu pobrania materiału tj. obrzęk, ból, krwawienie. <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszczep komórek błony śluzowej jamy ustnej MukoCell® wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej wydaje się być użyteczną alternatywą dla pełnych, standardowych przeszczepów błony śluzowej. Główną korzyścią zastosowanego przeszczepu jest brak powikłań w miejscu pobrania materiału. Potrzebne są badania z dłuższym okresem obserwacji. 													
Części opuszkowa	9 (90%)																				
Część prąciowa	1 (10%)																				
<p>Fahlenkamp 2012¹⁴⁰</p>	<p><u>Cel:</u> opis potencjalnie odpowiedniej metody plastyki opuszkowego zwężenia cewki moczowej przy użyciu MukoCell®.</p> <p><u>Typ badania:</u> badanie opisowe typu seria przypadków</p> <p><u>Interwencja:</u> uretroplastyka z wykorzystaniem przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej przy użyciu MukoCell®</p>	<p><u>Opis populacji:</u> pacjenci z opuszkowym zwężeniem cewki moczowej</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>MukoCell®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Wiek; średnia (zakres)</td> <td>Nie podano</td> </tr> <tr> <td>Średni pobyt w szpitalu</td> <td>Nie podano</td> </tr> <tr> <td>Czas operacji (średnia, zakres)</td> <td>Nie podano</td> </tr> <tr> <td>Umieszczenie zwężenia cewki moczowej; n (%)</td> <td> <table border="1"> <tr> <td>Części opuszkowa</td> <td>9</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td>Długość zwężenia cewki moczowej w cm; średnia (zakres)</td> <td>Nie podano</td> </tr> <tr> <td>Wielkość pobranego materiału</td> <td>Nie podano</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	MukoCell®	N	9	Wiek; średnia (zakres)	Nie podano	Średni pobyt w szpitalu	Nie podano	Czas operacji (średnia, zakres)	Nie podano	Umieszczenie zwężenia cewki moczowej; n (%)	<table border="1"> <tr> <td>Części opuszkowa</td> <td>9</td> </tr> </table>	Części opuszkowa	9	Długość zwężenia cewki moczowej w cm; średnia (zakres)	Nie podano	Wielkość pobranego materiału	Nie podano	<p><u>Okres obserwacji:</u> zakres od 1-14 mies.</p> <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U 8 pacjentów (88,9%) w pooperacyjnej analizie cystourethrograficznej wykazano szeroki rozstaw cewki moczowej, bez wycieków i zwężeń. U 8 pacjentów, w badaniu uroflowmetrycznym po operacji, wykazano odpowiednie natężenie przepływu, nie zaobserwowano zalegania moczu. Nawrót zwężenia cewki moczowej wystąpił u 1 pacjenta z okołoperacyjnym zakażeniem dróg moczowych. <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie odnotowano dolegliwości w obrębie jamy ustnej.
Parametr	MukoCell®																				
N	9																				
Wiek; średnia (zakres)	Nie podano																				
Średni pobyt w szpitalu	Nie podano																				
Czas operacji (średnia, zakres)	Nie podano																				
Umieszczenie zwężenia cewki moczowej; n (%)	<table border="1"> <tr> <td>Części opuszkowa</td> <td>9</td> </tr> </table>	Części opuszkowa	9																		
Części opuszkowa	9																				
Długość zwężenia cewki moczowej w cm; średnia (zakres)	Nie podano																				
Wielkość pobranego materiału	Nie podano																				

¹³⁷ Przepis analityka: wszyscy pacjenci byli uprzednio poddani tej procedurze od 1 do 7 razy.

¹³⁹ Przepis analityka: u tego pacjenta wykonano uretrotomię wewnętrzną.

¹⁴⁰ Fahlenkamp, D., Barbagli, G., Balsmeyer, U., Romano, G., Ram-Liebig, G. (2012). Urethroplasty with a tissue-engineered oral mucosa graft (MukoCell®) in patients with bulbar urethral stricture. Abstracts des 64. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Urologe, 51(suppl. 1). Doi: 10.1007/s00120-012-2983-6.

Ocena zasadności zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® jako świadczenia gwarantowanego.
WS.420.3.2024

Badanie	Opis badania	Populacja	Wyniki/Wnioski
			<ul style="list-style-type: none">• Nie odnotowano powikłań związanych z plastyką cewki moczowej. <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• MukoCell® może stanowić alternatywę dla natywnego przeszczepu błony śluzowej w zabiegach rekonstrukcji cewki moczowej.

5.6. Badania w toku

W dniu 6.05.2024 r. przeszukano rejestr Clinical Trials <https://clinicaltrials.gov/>, oraz EudraCT <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> celem odnalezienia badań klinicznych w toku dotyczących ocenianej interwencji we wskazaniu zwężenie cewki moczowej. W tabeli przedstawiono wyniki w bazach dla poszczególnych słów kluczowych.

Tabela 14. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych w toku w bazach ClinicalTrials.gov i EudraCT

Baza	Kwerenda	Liczba wyników	Pasujące wyniki
Clinicaltrials.gov	„MukoCell”	0	0
	„Autologous oral mucosa graft” and ”Urethral Strictures”	2	0
EudraCT	„MukoCell”	1	1
	„Autologous oral mucosa graft” and ”Urethral Strictures”	0	0

[Opracowanie własne AOTMiT]

Poniżej opisano 1 włączone badanie w toku dotyczące ocenianej interwencji.

Tabela 15. Opis zidentyfikowanego badania w toku

Badanie	EUDRA CT: 018-003532-71 ¹⁴¹
Status	Data rozpoczęcia: 29.10.2019 Badanie w toku Brak informacji o planowanej dacie zakończenia badania.
Interwencja	MukoCell® Produkt leczniczy terapii zaawansowanej (ATMP)
Wskazanie	Zwężenie cewki moczowej u mężczyzn
Cel	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inżynierii tkankowej błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) z uretroplastyką opartą na natywnym przeszczepie błony śluzowej jamy ustnej pod względem częstości nawrotów w ciągu 12 miesięcy (wskaźnik niepowodzeń leczenia) i częstości powikłań długoterminowych w miejscu pobrania u mężczyzn ze zwężeniem cewki moczowej. <p>Szczegółowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wykazanie wyższości plastyki cewki moczowej MukoCell® w porównaniu z uretroplastyką opartą na natywnym przeszczepie błony śluzowej jamy ustnej w odniesieniu do krótkoterminowych i średnioterminowych powikłań w miejscu pobrania przeszczepu. Porównanie plastyki cewki moczowej MukoCell® z uretroplastyką opartą na natywnym przeszczepie błony śluzowej jamy ustnej pod względem częstości nawrotów w ciągu 24 miesięcy (wskaźnik niepowodzeń leczenia) i częstości powikłań długoterminowych w miejscu pobrania przeszczepu. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji MukoCell® w porównaniu z uretroplastyką opartą na natywnym przeszczepie błony śluzowej jamy ustnej.
Sponsor	MukoCell GmbH Niemcy
Kryteria włączenia do badania	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyzna w wieku ≥ 18 i ≤ 75 lat Zwężenie cewki moczowej spełniające następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie do plastyki cewki moczowej, lokalizacja zwężenia głównie opuszkowo, nie więcej niż 3 poprzednie uretrotomie, zgodna pacjenta.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Jakiegokolwiek plastyka cewki moczowej w przeszłości; Obecność wyłącznie zwężenia prząca;

¹⁴¹ Strona internetowa EU Clinical Trials Register. Pozyskano z: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003532-71/DE>, dostęp z 6.05.2024 r.

	<ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowości prącia/cewki moczowej (np. spodziectwo, skrzywienie prącia itp.); Liszaj twardzinowy; Wcześniejsza radioterapia lub leczenie laserowe okolicy cewki moczowej; Ostre lub przewlekłe zapalenie cewki moczowej, obecność zapalenia żołądki; Ostre lub przewlekłe infekcje jamy ustnej; Obecność chorób urologicznych utrudniających oddawanie moczu; Jednoczesne leczenie lekami, które mogą powodować zatrzymanie moczu (np. leki przeciwcholinergiczne itp.); Poważna choroba wątroby lub nerek; Poważne choroby somatyczne, neurologiczne i/lub psychiatryczne; Nowotwory złośliwe (nowotwór współistniejący lub przebyty, z okresem wolnym od nawrotów i leczenia krótszym niż 5 lat przed pierwszą wizytą kwalifikującą do badania).
Oceniane punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość nawrotów (wskaźnik niepowodzeń leczenia) – zdefiniowana jako odsetek pacjentów wymagających interwencji z powodu istotnej z medycznego punktu widzenia restenozы cewki moczowej w miejscu operowanym, zdiagnozowanej w okresie do 12 miesięcy (± 2 tygodnie) po plastyce cewki moczowej. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość powikłań w miejscu pobrania błony śluzowej jamy ustnej – krótkoterminowe (≤ 4 dni po pobraniu) ; średnioterminowe (> 4 dni do < 30 dni), długoterminowe (≥ 30 dni do ≤ 24 miesiące). Częstość nawrotów (wskaźnik niepowodzeń leczenia) w okresie do 24 miesięcy (± 2 tygodnie) po plastyce cewki moczowej. Zmiana średniego szczytowego przepływu uroflowmetrycznego od wartości wyjściowej do 1 miesiąca po plastyce cewki moczowej (wizyta 1 vs. wizyta 6). Zmiana średniego wyniku QoL-US od wartości wyjściowej do 1, 6, 12 i 24 miesięcy po plastyce cewki moczowej (odpowiednio wizyta 1 vs. 6, 7, 8 i 10 wizyta). Zmiana średniego wyniku QoL-DSS od wartości wyjściowej do 1, 6, 12 i 24 miesięcy po plastyce cewki moczowej (odpowiednio wizyta 1 vs. 6, 7, 8 i 10 wizyta).
Planowana populacja badana	200 pacjentów

[Opracowanie własne AOTMiT]

5.7. Podsumowanie

W ramach wyszukiwania danych naukowych odnaleziono łącznie 17 publikacji, w tym:

- 2 przeglądy systematyczne;
- 5 publikacji pełnotekstowych opisujących 4 badania;
- 10 abstraktów konferencyjnych (3 abstrakty opisujące jedno badanie pełnotekstowe).

Ponadto w ramach przeszukania baz badań w toku odnaleziono 1 badanie zarejestrowane w bazie EudraCT.

Odnaleziono wyłącznie jedno badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesną grupą kontrolną, pozostałe badania to serie przypadków na niewielkiej populacji (zakres 21-99). Niniejszy materiał dowodowy ogranicza wyciąganie wniosków na populację generalną. Ponadto należy podkreślić, że producent MukoCell® prowadzi wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne III fazy, na podstawie którego będzie ubiegał się o centralne dopuszczenie do obrotu na terenie UE. Brak informacji o planowanej dacie zakończenia badania.

Biorąc powyższe pod uwagę, do interpretacji wyników należy podchodzić z dużą ostrożnością. Zaufanie do wyników osiągniętych w badaniach jest niskie z uwagi na brak grupy porównawczej, a także brak szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa oraz wyłącznie jedno badanie z najdłuższym okresem obserwacji wynoszącym 52 miesiące (najkrótszy okres obserwacji wynosił 12 mies.). Ponadto w badaniach 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 uretroplastyk. Tym samym jednym z istotnych czynników wpływających na skuteczność leczenia jest krzywa uczenia się i doświadczenie ośrodka.

A. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne: Barbagli 2020 oraz Pastorek 2021, w których analizowano MukoCell®. W obu publikacjach populację stanowili pacjenci ze zwężeniem cewki moczowej lub spodziectwem/niudaną operacją spodziectwa. Badania włączone do przeglądu Barbagli 2020 uwzględniały dorosłych mężczyzn oraz chłopców, natomiast płeć i wiek populacji włączonej do przeglądu Pastorek 2021 nie była możliwa do określenia z uwagi na brak szczegółowej charakterystyki badań włączonych do przeglądu oraz brak dostępu do oryginalnych tekstów niektórych badań.

Liczebność populacji włączonej do badań z obu przeglądów była znacznie zróżnicowana i wahała się od 1 do 99 pacjentów¹⁴². Do przeglądu Barbagli 2020 włączono 8 badań¹⁴³ z okresem obserwacji 18 – 87 miesięcy, natomiast do przeglądu Pastorek 2021 włączono 20 badań z okresem obserwacji 6 – 87 miesięcy¹⁴⁴. Zdecydowaną większość badań w obu przeglądach stanowiły badania opisowe typu seria przypadków. 5 badań zostało uwzględnionych w obu przeglądach (Ram-Liebig 2017, Barbagli 2018, Bhargava 2008, Raya-Rivera 2011, Fossum 2012).

We wszystkich włączonych do przeglądów badaniach ocenie poddano rekonstrukcję cewki moczowej (uretroplastykę) z zastosowaniem produktów inżynierii tkankowej. W przeglądzie Barbagli 2020 analizowano skuteczność uretroplastyki z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek nabłonkowych pochodzących z błony śluzowej jamy ustnej lub dróg moczowych wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej oraz z wykorzystaniem MukoCell®. W 3 badaniach przeglądu Barbagli 2020 oceniano produkt MukoCell® będący przedmiotem niniejszej analizy (Ram-Liebig 2015, Ram-Liebig 2017, Barbagli 2018) spośród których 2 (Ram-Liebig 2017, Barbagli 2018) oceniono również w przeglądzie Pastorek 2021. W przeglądzie Pastorek 2021, analizowano skuteczność uretroplastyki z zastosowaniem produktów inżynierii tkankowej, w tym:

- Autologiczny przeszczep pochodzący z błony śluzowej jamy ustnej MukoCell®;
- Autologicznych przeszczepów pochodzących z błony śluzowej jamy ustnej (produkt inny niż MukoCell®);
- Autologicznych przeszczepów pochodzących z błony śluzowej dróg moczowych;
- Heterogenicznych przeszczepów matrycy kolagenowej pochodzącej z błony podśluzowej jelita cienkiego;
- Przeszczepów biologicznie obojętnej matrycy kolagenowej z tkanki podśluzowej pęcherza; błony śluzowej policzka lub przeszczepu matrycy z pęcherza moczowego;
- Przeszczepów bezkomórkowej łąty/plastra osierdzia bydłęcego.

W obu przeglądach nie przeprowadzono metaanalizy, a synteza wyników była wyłącznie jakościowa ze względu na wysoką heterogeniczność uwzględnionych badań.

Jakość metodologiczną (wiarygodność) przeglądów oceniono za pomocą skali AMSTAR 2 jako krytycznie niską. W obu przeglądach niska ocena wynikała z braku listy wykluczonych badań, braku zastosowania narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu oraz wynikającego z tego braku uwzględnienia oceny ryzyka podczas omówienia wyników. Ponadto w przeglądzie Barbagli 2020 nie zawarto wyraźnego stwierdzenia, że

¹⁴² Przepis analityka: w podsumowaniu wzięto pod uwagę również liczebność z dwóch badań opisowych typu opisy przypadków, których wyniki nie zostały wyekstrahowane.

¹⁴³ Przepis analityka: autorzy w tekście wskazali, że włączyli 6 badań, ale opisano 8.

¹⁴⁴ Przepis analityka: w podsumowaniu wzięto pod uwagę również okres obserwacji z dwóch badań opisowych typu opisy przypadków, których wyniki nie zostały wyekstrahowane.

metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego opracowaniem (brak protokołu przeglądu).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w obu przeglądach był wskaźnik powodzenia leczenia. Podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono poniżej:

Wskaźnik powodzenia leczenia (brak definicji)

Autologiczny przeszczep komórek błony śluzowej jamy ustnej MukoCell®

- Ocenę odsetka pacjentów, u których osiągnięto powodzenie leczenia po przeszczepie MukoCell® przeprowadzono w dwóch przeglądach, łącznie w 3 badaniach. Wyniki były podobne pomiędzy badaniami:
 - Ram-Liebig 2015: **80,9%** (17/21 pacjentów) po 18 miesiącach;
 - Ram-Liebig 2017: **85%** w średnim okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące,
 - Barbagli 2018: **84,2%** (32/38 pacjentów) w średnim okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

Jednakże osiągnięte wyniki pomiędzy ośrodkami włączonymi w obręb jednego badania były zróżnicowane, zakres w zależności od ośrodka wynosił 0% – 85,7% (Ram-Liebig 2017).

Autologiczny przeszczep komórek błony śluzowej jamy ustnej (inny niż MukoCell®)

- **0%** – u żadnego spośród leczonych mężczyzn (N=5) ze zwężeniem przedniej cewki moczowej związanym z liszajem twardzinowym narządów płciowych przeprowadzone leczenie nie zakończyło się sukcesem w 33,6-miesięcznym okresie obserwacji (Bhargava 2008, przeglądy: Barbagli 2020, Pastorek 2018).

Przeszczep błony śluzowej policzka vs przeszczep bezkomórkowej matrycy z pęcherza moczowego (od zmarłych dawców)

- Odsetek mężczyzn ze złożonym zwężeniem cewki moczowej, u których osiągnięto powodzenie leczenia był wyższy w grupie, w której zastosowano przeszczep błony śluzowej policzka (N=15) w porównaniu z grupą, w której wykonano przeszczep bezkomórkowej matrycy z pęcherza moczowego (N=15) w średnim okresie obserwacji wynoszącym 25 miesięcy: **100% vs 66%** (El-Kassaby 2008, przegląd Pastorek 2021).

Autologiczny przeszczep komórek błony śluzowej dróg moczowych

- W 5 badaniach oceniono niniejszą interwencję zastosowaną u: chłopców z urazowym zwężeniem tylnej cewki moczowej (N=5, Raya-Rivera 2011), ze spodziectwem (N=2 Romagnoli 1990; N=8 Romagnoli 1993; N=6, Fossum 2012; N=6, Fossum 2007) i osiągnięto u wszystkich pacjentów powodzenie leczenia:
 - **100%** w średnim okresie obserwacji 71 miesięcy (Raya-Rivera 2011, przeglądy: Barbagli 2020 i Pastorek 2021),
 - **100%** w 18-miesięcznych okresach obserwacji (2 pacjentów w badaniu Romagnoli 1990, 8 pacjentów w badaniu Romagnoli 1993, przegląd Barbagli 2020),
 - **100%** w 87-miesięcznym okresie obserwacji (Fossum 2012, przeglądy: Barbagli 2020 i Pastorek 2021),
 - **100%** w 52-miesięcznym okresie obserwacji (Fossum 2007, przegląd Pastorek 2021).

Heterogeniczny przeszczep matrycy kolagenowej pochodzącej z błony podśluzowej jelita cienkiego

- W 8 badaniach włączonych do przeglądu Pastorek 2021 (Donkov 2006, Hauser 2006, Fiala 2007, Palminteri 2007, Palminteri 2012, Xu 2013, Farahat 2009, le Roux 2005) u dorosłych mężczyzn ze zwężeniem przedniej cewki moczowej odnotowano wskaźnik powodzenia leczenia w zakresie: **20%** (Hauser 2006) – **89%** (Donkov 2006).

Przeszczep biologicznie obojętnej wmatrycy kolagenowej z tkanki podśluzowej pęcherza

- **100%** – wszystkich pacjentów (N=4) z niepowodzeniem operacji spodziectwa osiągnęło powodzenie leczenia z zastosowaniem matrycy kolagenowej z tkanki podśluzowej pęcherza w średnim okresie obserwacji równym 22 miesiące (Atala 1999, przegląd Pastorek 2021).
- **86%** – u pacjentów dorosłych (N=28) ze zwężeniem cewki moczowej zaraportowano w 37-miesięcznym okresie obserwacji (El-Kassaby 2003, przegląd Pastorek 2021).

Bezkomórkowa łąta/plaster osierdzia bydłęcego

- **88,9%** wskaźnik powodzenia leczenia u mężczyzn (N=9) ze zwężeniem długiego odcinka przedniej cewki moczowej w średnim 8-miesięcznym okresie obserwacji (Mandal 2020, przegląd Pastorek 2021).

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa

Przetoka cewki moczowej, ujście cewki moczowej wymagające poszerzenia

- U 12,5% chłopców ze spodziectwem (N=8), u których wykonano przeszczep komórek nabłonkowych cewki moczowej, pojawiła się przetoka cewki moczowej w średnim okresie obserwacji 18 miesięcy. U wszystkich chłopców zaobserwowano ujście cewki moczowej wymagające poszerzenia (Romagnoli 1993, przegląd Barbagli 2020).

Śródoperacyjne i pooperacyjne działania niepożądane

- W przeglądzie Barbagli 2020 wskazano, że wstępne wyniki dla MukoCell® na populacji 70 pacjentów nie wykazały żadnych śródoperacyjnych i pooperacyjnych działań niepożądanych.

B. BADANIA PIERWOTNE

Odnaleziono 5 publikacji pełnotekstowych (Karapanos 2023b, Karapanos 2021, Barbagli 2018, Ram-Liebig 2017, Ram-Liebig 2015) opisujących 4 badania opublikowane w latach 2015-2023, w których oceniono zabieg uretroplastyki z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek błony śluzowej jamy ustnej (MukoCell®) wyhodowanych metodą inżynierii tkankowej u mężczyzn ze zwężeniem cewki moczowej.

Wyniki jednego z badań zostały przedstawione w 5 publikacjach, w tym w 2 publikacjach pełnotekstowych (Karapanos 2023b, Karapanos 2021) oraz w trzech abstraktach konferencyjnych. (Karapanos 2023a, Karapanos 2020, Karapanos 2019) opublikowanych w różnych okresach czasu (zakres: 12,1–53,5 mies.) W analizie przedstawiono głównie wyniki pochodzące z najdłuższego okresu obserwacji z publikacji Karapanos 2023b.

Metodyka włączonych do analizy badań obejmowała:

- retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną gr. kontrolną (Karapanos 2023b),
- badania opisowe typu seria przypadków (Karapanos 2021, Barbagli 2018, Ram-Liebig 2017, Ram-Liebig 2015).

Liczebność analizowanych populacji była mała, zakres: 21-99 pacjentów. W jedynym badaniu z grupą kontrolną porównano wnioskowaną technologię z uretroplastyką augmentacyjną z użyciem natywnego przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej.

Podsumowanie wyników dla najważniejszych punktów końcowych przedstawiono poniżej.

Wskaźnik powodzenia leczenia chirurgicznego (definiowany w większości badań jako brak nawrotu zwężenia): raportowano w 5 publikacjach (Karapanos 2023b, Karapanos 2021, Barbagli 2018, Ram-Liebig 2017, Ram-Liebig 2015).

- W badaniu z gr. kontrolną wskaźnik powodzenia leczenia w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki z MukoCell® wynosił 68,8% w porównaniu z 78,9% w gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej w okresie obserwacji

wynoszącym 52 mies. (mediana), jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p=0,155$) (Karapanos 2023b).

- W badaniach typu seria przypadków wskaźnik powodzenia leczenia chirurgicznego po zabiegu uretroplastyki z MukoCell® wśród pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej wahał się od 67,3% (Ram-Liebig 2017) do 84,2% (Barbagli 2018).
- Całkowity wskaźnik powodzenia leczenia chirurgicznego oceniony po 12 i 24 mies. w badaniu Ram-Liebig 2017 wyniósł odpowiednio 67,3 i 58,2%.
- W dwóch publikacjach analizowano wyniki względem zastosowanej techniki chirurgicznej. Najwyższy odsetek powodzenia leczenia chirurgicznego odnotowano w grupie pacjentów, u których zastosowano technikę łączoną (Karapanos 2021:81,8%, Barbagli 2018:100%). Należy jednak zauważyć, że w publikacji Barbagli 2018 tę technikę chirurgiczną zastosowano wyłącznie u 1 pacjenta.

Nawrót zwężeń cewki moczowej: raportowano w 3 publikacjach (Karapanos 2023b, Barbagli 2018, Ram-Liebig 2015)

- Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy ($p=0,155$) w częstości występowania nawrotów zwężeń cewki w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki z MukoCell® (31,2%) w porównaniu z gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (21,1%, Karapanos 2023b).
- W całej kohorcie 21 pacjentów nawrót zwężenia cewki moczowej wystąpił u 19% pacjentów w okresie obserwacji 18 miesięcy (mediana) (Ram-Liebig 2015).
- Nawrót zwężenia cewki moczowej wystąpił po:
 - 3 mies. po operacji u 33,3%,
 - 6 mies. po operacji u 16,7%,
 - 10 mies. po operacji u 16,7%,
 - 12 mies. po operacji u 33,3% (Barbagli 2018).

Zmiana szczytowego natężenia przepływu moczu przed operacją vs po operacji: raportowano w 4 publikacjach (Karapanos 2023, Barbagli 2018, Ram-Liebig 2017, Ram-Liebig 2015)

- Zarówno w grupie leczonej MukoCell®, jak i grupie poddanej natywnemu przeszczepowi błony śluzowej jamy ustnej odnotowano poprawę (wzrost) szczytowego natężenia przepływu moczu po operacji. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy ($p=0,363$) w medianie wzrostu natężenia szczytowego przepływu moczu po operacji w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki z MukoCell® (14,1 ml/s) w porównaniu z gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przestematyczny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (15,7 ml/s) (Karapanos 2023b).
- W badaniach typu seria przypadków średnia zmiana szczytowego natężenia przepływu moczu przed operacją vs po operacji wahała się od 14,7 ml/s (Barbagli 2018) do 20,1 ml/s (Ram-Liebig 2015).

Samoistne oddanie moczu po usunięciu cewnika po plastyce cewki moczowej: raportowano w 1 publikacji (Ram-Liebig 2017)

- W całej kohorcie mężczyzn z nawracającym zwężeniem cewki moczowej przed plastyką cewki moczowej samoistnie mocz oddawało 70,8% mężczyzn, natomiast po plastyce cewki moczowej odsetek ten wzrósł do 92,6%.

Redukcja objętości zalegającego moczu po mikcji po operacji: raportowano w 2 publikacjach (Karapanos 2023, Karapanos 2021)

- Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy ($p=0,489$) w medianie objętości zalegającego moczu po mikcji przed operacją vs po operacji w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki z MukoCell® (85 ml vs 0 ml) w porównaniu z gr. pacjentów, u których

wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (90 ml vs 0 ml) w okresie obserwacji wynoszącym zarówno 38 mies., jak i 52 mies. (Karapanos 2023b Karapanos 2021.).

Odczuwanie bólu w obrębie cewki moczowej: raportowano w 1 publikacji (Ram-Liebig 2017)

- 10 dni po operacji łagodny ból zgłaszało 36,7% pacjentów, umiarkowany 4,4% pacjentów, u pozostałych 63,3% pacjentów nie wystąpiły objawy bólowe.
- Łagodny ból w obrębie cewki moczowej bezpośrednio po usunięciu cewnika odczuwało 10% pacjentów, natomiast ≥ 3 mies. po plastyce cewki moczowej ból łagodny, przemijający zgłaszany był przez pojedynczych pacjentów (1-3 pacjentów).

Odczuwanie bólu w obrębie jamy ustnej: raportowano w 2 publikacjach (Karapanos 2023b, Ram-Liebig 2017)

- W gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki z MukoCell® istotnie statystycznie mniej pacjentów zgłaszało dolegliwości bólowe 3 tyg. po operacji w porównaniu z gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej (5,2% vs 34,6% pacjentów, $p=0,001$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odsetkach pacjentów zgłaszających dolegliwości bólowe 6 mies. po operacji w badanych grupach (0 vs 2,6%, $p=0,152$). Po 12 miesiącach od operacji żaden pacjent nie zgłaszał dolegliwości bólowych.
- W badaniu typu seria przypadków Ram-Liebig 2017 raportowano wystąpienie łagodnego, przejściowego bólu u 3 pacjentów.

Zaburzenia w obrębie jamy ustnej (sztywność ust, zaburzenia czucia w jamie ustnej, zaburzenia funkcjonalne tj.: mówienie, jedzenie, uśmiechanie się, gwizdanie): raportowano w 1 publikacji (Karapanos 2023b).

- Sztywność ust: odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała sztywność ust w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki z MukoCell® w porównaniu z gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej 3 tyg. po operacji (**0 vs 30,3%**, $p<0,001$) oraz 6 mies. po operacji (**0 vs 6,6%**, $p=0,028$). Natomiast po 12 mies. od operacji nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (0 vs 5,3%, $p=0,058$).
- Zaburzenia czucia w jamie ustnej: odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały zaburzenia czucia w jamie ustnej w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki z MukoCell® w porównaniu z gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej 3 tyg. po operacji (**0 vs 36,8%**, $p<0,01$) oraz 6 mies. po operacji (**0 vs 11,8%**, $p=0,001$). Natomiast po 12 mies. od operacji nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy (**0 vs 9,2%**, $p=0,006$).
- Zaburzenia funkcjonalne (mówienie, jedzenie, uśmiechanie się, gwizdanie): odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały zaburzenia funkcjonalne w gr. pacjentów poddanych zabiegowi uretroplastyki z MukoCell® w porównaniu z gr. pacjentów, u których wykorzystano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej 3 tyg. po operacji (**0 vs 13,2%**, $p<0,001$), natomiast po 6 mies. i 12 mies. od operacji nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (odpowiednio: 0 vs 3,9%, $p=0,120$ oraz 0 vs 3,9%, $p=0,120$).
- Zaburzenia w obrębie jamy ustnej stanowiące obciążenie w codziennym funkcjonowaniu: w żadnej grupie nie wystąpiły bardzo poważne zaburzenia, najczęściej miały one charakter niewielki/łagodny. Odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia w obrębie jamy ustnej stanowiące obciążenie w codziennym funkcjonowaniu po 3 tyg. od operacji ($p<0,001$), 6 mies. od operacji ($p=0,003$) oraz po 12 mies. od operacji ($p=0,028$).

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: raportowano w 4 publikacjach (Karapanos 2023b, Barbagli 2018, Ram-Liebig 2017, Ram-Liebig 2015):

Zakażenie dróg moczowych: (Karapanos 2023b, Ram-Liebig 2017)

- Zakażenie układu moczowego wystąpiło u 6,5% pacjentów z gr., w której wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® w porównaniu z 11,8% pacjentami z gr., w której wykonano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej. Nie raportowano poziomu istotności statystycznej (Karapanos 2023b).
- Wystąpienie zakażenia dróg moczowych po 6 tyg. oraz po 16 mies. odnotowano u 2 pacjentów (Ram-Liebig 2017).

Rozejście się rany

- Rozejście się rany wystąpiło u 6,7% pacjentów w gr., w której wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® w porównaniu z 7,9% pacjentami z gr., w której wykonano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej. Nie raportowano poziomu istotności statystycznej (Karapanos 2023b).

Krwiak

- Nie odnotowano wystąpienia krwaka w gr. pacjentów, w której wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® natomiast w gr. pacjentów, w której wykonano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej krwiak wystąpił u 5,2% pacjentów. Nie raportowano poziomu istotności statystycznej (Karapanos 2023b).

Przetoka cewki moczowej

- Przetoka cewki moczowej po 3 tyg. od operacji wystąpiła u 9,1% pacjentów w gr., w której wykonano uretroplastykę z przeszczepem MukoCell® w porównaniu z 6,6% pacjentami z gr., w której wykonano natywny przeszczep błony śluzowej jamy ustnej, różnice jednak nie były istotne statystycznie (Karapanos 2023b).

Pozostałe zdarzenia niepożądane

- Pozostałe zdarzenia niepożądane, tj. kamienie w moczowodzie po 2 mies. od operacji, choroba Crohna (po 2 mies.), zatorowość płucna (pooperacyjna), atak padaczki (pooperacyjny), miejscowe zakażenie skóry (pooperacyjne) były raportowane u pojedynczych pacjentów (Ram-Liebig 2017).

C. DONIESIENIA KONFERENCYJNE

Zidentyfikowano 7 abstraktów konferencyjnych z lat 2012-2018, w których ocenie poddano produkt MukoCell® (Akbarov 2018, Beier 2014, Barbagli 2013, Knispel 2013, Knispel 2014, Engel 2012, Fahlenkamp 2012). Wszystkie abstrakty opisywały serię przypadków (badania bez grupy kontrolnej). W populacjach pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej wykonano uretroplastykę z wykorzystaniem przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej metodą MukoCell®. Okres obserwacji we wszystkich badaniach był krótki i wynosił od 1 do 14 miesięcy. Nawrót zwężenia cewki wystąpił u 8,4% – 20% pacjentów, w zależności od badania. Autorzy abstraktów konferencyjnych wskazywali, że wyniki badań są obiecujące/zadowolające zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa (w większości badań nie zaobserwowano powikłań w miejscu pobrania materiału ani związanych z plastyką cewki moczowej), jednakże wskazywano, że niezbędne są badania wysokiej jakości z grupą kontrolną, na większej populacji i w dłuższym horyzoncie czasowym. Zwrócono uwagę na to, że przeszczep MukoCell® wydaje się być dobrą alternatywą dla standardowych przeszczepów błony śluzowej. Należy mieć jednak na uwadze to, że wyniki z badań dostępnych jedynie w formie abstraktów konferencyjnych są ograniczone i wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest wysoką niepewnością z uwagi na brak szczegółowo opisaną metodologię, charakterystyki pacjentów oraz wyników.

5.8. Ograniczenia

Jakość metodologiczną (wiarygodność wewnętrzną) przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2 jako krytycznie niską.

Do głównych ograniczeń zidentyfikowanych w przeglądach systematycznych należą:

- Serie przypadków na małych próbach stanowiące większość włączonych badań;
- Duża heterogeniczność włączonych badań pod względem:
 - populacji (liczba pacjentów, wiek, uprzednie leczenie, etiologia i lokalizacja zwężenia cewki moczowej),
 - zastosowanego produktu/materiału inżynierii tkankowej,
 - techniki wykonania przeszczepu,
 - okresu obserwacji,
 - raportowanych wyników.

Do głównych ograniczeń w badaniach pierwotnych należą:

- Retrospektywny charakter trzech badań;
- Badania bez grupy kontrolnej (za wyjątkiem jednego; Karapanos 2023b);
- Brak badań randomizowanych z grupą kontrolną porównujących MukoCell® z aktualną praktyką kliniczną;
- Mała liczebność populacji badanej(największe badanie obejmowało 99 pacjentów);
- Krótki okres obserwacji;
- Pacjenci uprzednio poddani innym interwencjom chirurgicznym/leczeni w różnych ośrodkach;
- Brak jednorodności pacjentów pod względem etiologii zwężenia cewki moczowej, długości zwężenia;
- Brak jasnego sposobu raportowania wyników pooperacyjnych lub brak obiektywnej oceny nawrotów w jednym badaniu (Ram-Liebig 2017);
- W większości badań brak definicji ocenianych punktów końcowych;
- Brak szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa.

6. Opinie ekspertów klinicznych

Dnia 19.04.2024 r. przesłano pisma przewodnie oraz formularze opinii do 5 ekspertów z dziedziny urologii: prof. dr hab. n. med. Tomasza Szydełko (Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii), [REDACTED]

[REDACTED] Opinia dotyczyła zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® jako świadczenia gwarantowanego. Do dnia 23.05.2024 r. nie otrzymano stanowiska eksperckiego od żadnego z wymienionych ekspertów.

Do przedmiotowego zlecenia Minister Zdrowia dołączył dotychczasową korespondencję Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia, która obejmowała opinie prof. dr hab. n. med. Tomasza Szydełki (Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii) oraz [REDACTED]

[REDACTED]. W załączonej korespondencji Konsultant Krajowy wskazał, że zabieg wycięcia zwężenia cewki moczowej połączony z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® polega na uzupełnieniu ubytku cewki moczowej sztucznie wytworzonym autologicznym przeszczepem z błony śluzowej jamy ustnej pacjenta. W opinii Konsultanta Krajowego przeszczep MukoCell® nie jest tożsamą procedurą z 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej, jednakże wskazał, że w kompetencjach konsultanta nie leży ocena, czy procedura wycięcia zwężenia cewki moczowej połączona z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® wypełnia wymogi procedury 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej. Konsultant Krajowy zaznaczył również, że materiał do uzupełnienia ubytku cewki pochodzi z błony śluzowej jamy ustnej pacjenta, więc „w pewnym sensie jest zabiegiem z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej”. W opinii Konsultanta procedura MukoCell® jest skuteczna i bezpieczna dla pacjenta.

[REDACTED] wskazał, że w jego opinii MukoCell® jest produktem bezpiecznym dla pacjenta spełniającym kryteria produktu leczniczego terapii zaawansowanej (ATMP). Ponadto zdaniem [REDACTED] rekonstrukcja cewki z wykorzystaniem przeszczepu MukoCell® powinna zostać poddana ocenie i uzyskać pozytywną opinię Agencji.

7. Przegląd rozwiązań międzynarodowych

W dniach 25-26.04.2024 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia celem wyszukania rozwiązań międzynarodowych w zakresie postępowania u pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej z uwzględnieniem produktów inżynierii tkankowej. Wykorzystano następujące słowa kluczowe: *MukoCell, urethral strictures, urethral stenosis, anterior urethral stricture, posteriori urethral stricture, urethral stenoses, urethral narrowing, urethral contracture, tissue engineering, tissue therapy, tissue transplantation, tissue graft, tissue-engineered oral mucosa graft, care path ways, management.*

Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania (<http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>, <https://www.england.nhs.uk>),
- Szkocja (<https://www.nss.nhs.scot/>),
- Walia (<http://www.wales.nhs.uk/>, <https://awtcc.nhs.wales/>, <https://whssc.nhs.wales/>),
- Irlandia (<http://www.ncpe.ie/>, <https://www.hiqa.ie/>, <https://www.hse.ie/eng/>, <https://www.gov.ie/en/>)
- USA (<https://www.ahrq.gov/>),
- Kanada (<http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>),
- Francja (<http://www.has-sante.fr/>),
- Królestwo Niderlandów (Holandia) (<http://www.zorginstituutnederland.nl/>),
- Niemcy (<https://www.g-ba.de/>, <https://www.iqwig.de/>, <http://www.dimdi.de/dynamic/en/hta/db/index.htm>),
- Włochy (<https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/home>, <https://www.iss.it/web/iss-en/health-technology-assessment>),
- Belgia (<https://kce.fgov.be/en/health-technology-assessment>),
- Dania (<http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx>),
- Szwecja (<https://www.tlv.se/>, <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/>),
- Australia (<http://www.health.gov.au>, <http://www.adelaide.edu.au/ahta/>),
- Nowa Zelandia (<http://www.healthsac.net/publications/publications.php>),
- Czechy (<https://www.mzcr.cz/>),
- Słowacja (<https://www.uvzsr.sk/en/>),
- Węgry (<https://ogyei.gov.hu/nyitoldal>).

Dodatkowo w przeglądarce google.pl, bazach tripdatabase.com oraz PubMed przeprowadzono niesystematyczne, wolnotekstowe wyszukiwanie.

W wyniku wyżej opisanego wyszukiwania nie udało się zidentyfikować dokumentów/stron internetowych uwzględniających rozwiązania międzynarodowe na potrzeby niniejszego raportu.

8. Przegląd wytycznych refundacyjnych

8.1. Metodyka

W celu identyfikacji informacji dotyczących statusu refundacyjnego świadczenia ujętego w niniejszym opracowaniu w innych krajach w dniach 24-25.04.2024 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Zastosowano słowo kluczowe MukoCell.

Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania (<http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>, <https://www.england.nhs.uk>),
- Szkocja (<http://www.scottishmedicines.org.uk>, <https://www.nss.nhs.scot/>),
- Walia (<http://www.wales.nhs.uk/>, <https://awttc.nhs.wales/>, <https://whssc.nhs.wales/>),
- Irlandia (<http://www.ncpe.ie/>), <https://www.hiqa.ie/>, <https://www.hse.ie/eng/>, <https://www.gov.ie/en/>)
- USA (<https://www.ahrq.gov/>),
- Kanada (<http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>),
- Francja (<http://www.has-sante.fr/>),
- Królestwo Niderlandów (Holandia) (<http://www.zorginstituutnederland.nl/>),
- Niemcy (<https://www.g-ba.de/>, <https://www.iqwig.de/>, <http://www.dimdi.de/dynamic/en/hta/db/index.htm>),
- Włochy (<https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/home>, <https://www.iss.it/web/iss-en/health-technology-assessment>),
- Belgia (<https://kce.fgov.be/en/health-technology-assessment>),
- Dania (<http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx>),
- Szwecja (<https://www.tlv.se/>, <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/>),
- Australia (<http://www.health.gov.au>, <http://www.adelaide.edu.au/ahta/>),
- Nowa Zelandia (<http://www.healthsac.net/publications/publications.php>),
- Czechy (<https://www.mzcr.cz/>),
- Słowacja (<https://www.uvzsr.sk/en/>),
- Węgry (<https://ogyei.gov.hu/nyitoldal>).

Dodatkowo w przeglądarce google.pl oraz bazie tripdatabase.com przeprowadzono niesystematyczne, wolnotekstowe wyszukiwanie odnoszące się do statusu refundacyjnego świadczeń analizowanych w niniejszym opracowaniu.

8.2. Opis wytycznych refundacyjnych

W opracowaniu ujęto łącznie 2 publikacje opublikowane w latach 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.

Zidentyfikowane źródła wskazują na finansowanie zabiegów z użyciem analizowanej technologii wyłącznie w Niemczech w ramach procedury wyjątku szpitalnego. Obecnie interwencja nie jest ujęta w niemieckim koszyku świadczeń gwarantowanych. Podmiot odpowiedzialny planuje uzyskać dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (w procedurze centralnej przed EMA), przy czym

warunkiem jego uzyskania jest przeprowadzenie badania klinicznego III fazy z randomizacją (szczegóły w poniższej tabeli).

Tabela 16. Opis wytycznych refundacyjnych

Kraj/ region, rok	Rekomendacje/wskazania
Ram-Liebig 2015¹⁴⁵ Campion 2016¹⁴⁶	<p>Przeszczep MukoCell® został wprowadzony i zatwierdzony w Niemczech w 2013 roku w ramach procedury narodowej dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ang. <i>advanced therapy medicinal products</i>, ATMP) zgodnie z §4b AMG (niemieckiej ustawy o lekach), numer pozwolenia PEI.A.11491.01.1.</p> <p>Produkt jest stosowany na zasadzie wyjątku szpitalnego. W ramach klasyfikacji innowacyjnych terapii wymagających hospitalizacji (tzw. procedura NUB¹⁴⁷) nadano mu NUB-Status 2, co oznacza, że produkt nie spełnia wymogów <i>Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus</i> (InEK), instytutu publikującego listy refundacyjne stosowane w lecznictwie szpitalnym (stan na 2016 r.).</p> <p>W ramach prac analitycznych zweryfikowano aktualny status produktu w niemieckiej bazie refundacyjnej¹⁴⁸ – preparat MukoCell® w dalszym ciągu nie jest ujęty na liście produktów refundowanych w Niemczech.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny zamierza ubiegać się o dopuszczenie preparatu MukoCell® do obrotu w ramach procedury centralnej przed EMA. W tym celu prowadzone jest wielośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją (numer EudraCT: 2018-003532-71, aktualny status badania: w toku)¹⁴⁹.</p>

¹⁴⁵ Ram-Liebig, G., Bednarz, J., Stuerzebecher, B., Fahlenkamp, D., Barbagli, G., Romano, G., Balsmeyer, U., Spiegeler, M. E., Liebig, S., & Knispel, H. (2015). Regulatory challenges for autologous tissue engineered products on their way from bench to bedside in Europe. *Advanced drug delivery reviews*, 82-83, 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.11.009>.

¹⁴⁶ Campion, M., Bot, D., Ecker, T. (2016). Current Reimbursement Situation of ATMPs in Germany: Different Pathways and Their Strategic Implications. Poster at ISPOR 19th Annual European Congress. Pozyskano z: <https://www.ecker-ecker.de/application/files/8716/5589/2470/Poster-Current-Reimbursement-Situation20161018.pdf>, dostęp z 25.04.2024 r.

¹⁴⁷ Procedura NUB służy tymczasowej refundacji nowej metody diagnostycznej lub terapeutycznej, która ze względu na swą nowość nie została jeszcze uwzględniona w kalkulacjach niemieckiego systemu refundacyjnego aG-DRG i, w związku z tym, jej koszty nie podlegają odpowiedniej refundacji. Procedura ta służy zamknięciu systemowej luki związanej z czasem potrzebnym do włączenia innowacyjnych produktów medycznych do systemu aG-DRG. Proces ten zwykle trwa ok. 3 lat.

¹⁴⁸ Strona internetowa Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), <https://www.g-drg.de/>, data weryfikacji statusu refundacyjnego preparatu MukoCell: 25.04.2024 r.

¹⁴⁹ Strona internetowa EU Clinical Trials Register. Pozyskano z: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003532-71/DE>, dostęp z 25.04.2024 r.

9. Analiza ekonomiczna

9.1. Metodyka

Efektywność ekonomiczną przeszczepu MukoCell® oceniono na podstawie wyników przeglądu systematycznego analiz/badań ekonomicznych oraz raportów HTA. Kryteria włączenia/wykluczenia badań z przeglądu zostały opracowane zgodnie ze schematem PICOS (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia dla analizy efektywności ekonomicznej

Zmienna	Opis
Populacja docelowa	Pacjenci ze zwężeniem cewki moczowej poddani leczeniu z wykorzystaniem przeszczepu MukoCell®
Interwencja	Leczenie operacyjne zwężenia cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono
Metodyka badań ekonomicznych	Badania ekonomiczne, analizy HTA
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none">• Doniesienia naukowe w języku innym niż polski i angielski,• Abstrakty konferencyjne / publikacje z brakiem dostępu do pełnego tekstu,• Inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej,• Analizy kosztów korzyści (ang. <i>cost benefit analysis</i>, CBA).

Pierwotne źródło informacji dotyczących wyników stanowią następujące typy analiz ekonomicznych:

- Analiza użyteczności kosztów (ang. *cost utility analysis*, CUA),
- Analiza efektywności kosztów (ang. *cost effectiveness analysis*, CEA),
- Analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA),
- Analiza konsekwencji kosztów (ang. *cost consequences analysis*, CCA),

obejmujące zastosowanie technologii MukoCell®. W analizie efektywności ekonomicznej wyszukiwano przeglądy systematyczne oraz pierwotne badania ekonomiczne (publikacje pełnotekstowe) oraz raporty oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia). Analizy CBA zgodnie z wytycznymi AOTMiT nie są rekomendowane w polskich warunkach i w związku z tym nie zostały włączone do niniejszego opracowania.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w dniu 26.04.2024 r. w następujących elektronicznych bazach informacji medycznej:

- MEDLINE (*via* Ovid),
- EMBASE (*via* Ovid),
- *The Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (dostęp z <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),
- Rejestr analiz kosztów-efektywności CEAR – *Center for the Evaluation of Value and Risk in Health* (<https://cear.tuftsmedicalcenter.org/>).

Z uwagi na niewielką liczbę rekordów dla przeszczepu MukoCell® w trakcie wyszukiwania wykorzystano wyłącznie słowo kluczowe: MukoCell®. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w załącznikach 6 i 7.

Proces selekcji przeprowadzono w oparciu o wyżej opisane kryteria włączenia/wykluczenia. W celu określenia listy badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy ekonomicznej analizowano tytuły oraz streszczenia zidentyfikowanych publikacji. Z uwagi na wykluczenie wszystkich publikacji na etapie analizy ich tytułów i abstraktów nie analizowano ich pełnych tekstów.

Z powodu braku publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego w kolejnym kroku przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe z użyciem słowa kluczowego MukoCell®. W jego trakcie nie zidentyfikowano żadnych badań ekonomicznych dla analizowanej technologii.

9.2. Wyniki

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

10. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie ze stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia z dnia 05.06.2023 r. (pismo znak: DLG.742.47.2023.MG) leczenia operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® nie można uznać za świadczenie gwarantowane w Polsce w ramach świadczeń scharakteryzowanych procedurami medycznymi ujętymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (t.j. Dz.U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.)¹⁵⁰.

Historia korespondencji

Do niniejszego zlecenia załączono korespondencję Ministerstwa Zdrowia z Narodowym Funduszem Zdrowia, Konsultantem Krajowym w dziedzinie urologii (prof. dr hab. n. med. Tomaszem Szydelko) oraz [REDAKTOWANE]. Niniejsze pisma dotyczyły próby ustalenia czy leczenie zabiegowe zwężenia cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® jest świadczeniem gwarantowanym w Polsce. W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe informacje zawarte w pismach dołączonych do zlecenia w porządku chronologicznym.

Tabela 18. Historia korespondencji dołączona do zlecenia MZ

Data	Nadawca	Odbiorca	Kluczowe wnioski
01.06.2023 r.	Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szydelko	Ministerstwo Zdrowia	W odpowiedzi na pismo przesłane przez Ministerstwo Zdrowia Konsultant Krajowy (dalej: KK) w dziedzinie urologii poinformował, że zabieg wycięcia zwężenia cewki moczowej połączony z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® polega na uzupełnieniu ubytku cewki moczowej sztucznie wytworzonym autologicznym przeszczepem z błony śluzowej jamy ustnej pacjenta. Ponadto wskazał, że nie czuje się osobą kompetentną do oceny, czy procedura wycięcia zwężenia cewki moczowej połączona z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® wypełnia wymogi procedury 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej, ponieważ w opinii KK nie jest z nią tożsama. Jednocześnie KK zaznacza, że materiał do uzupełnienia ubytku cewki pochodzi z błony śluzowej jamy ustnej pacjenta, więc „w pewnym sensie jest zabiegiem z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej”.
05.06.2023 r.	Ministerstwo Zdrowia	Narodowy Fundusz Zdrowia	MZ w odpowiedzi na pismo NFZ poinformowało, że Departament Lecznictwa zwrócił się z prośbą o opinię do Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii w kwestii rozstrzygnięcia, czy w ramach procedur objętych rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (t.j. Dz.U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.) możliwe jest wykonanie zabiegu wycięcia zwężenia cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®. Z opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii nie wynika, że wskazana procedura jest tożsama ze świadczeniem scharakteryzowanym kodem ICD-9 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej, dlatego nie można uznać ,

¹⁵⁰ Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (t.j. Dz.U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.).

Data	Nadawca	Odbiorca	Kluczowe wnioski
			że leczenie zwężenia cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® jest świadczeniem gwarantowanym.
02.07.2023 r.	Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szydelko	Ministerstwo Zdrowia	Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii wskazał, że w poprzednim piśmie skierowanym do MZ (z 01.06.2023 r.) określił, że nie czuje się osobą kompetentną do oceny czy procedura wycięcia zwężenia cewki moczowej połączona z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® wypełnia wymogi procedury 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej, ponieważ w opinii KK nie jest z nią tożsama. KK dodał, że w odpowiedzi na pytanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności przeszczepu MukoCell® należy stwierdzić, że jest to procedura skuteczna i bezpieczna dla pacjenta.
20.07.2023 r.	Narodowy Fundusz Zdrowia	Ministerstwo Zdrowia	Informacje w piśmie stanowią uzupełnienie do wcześniejszej opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii i odpowiadają stanowisku MZ z dnia 05.06.2023 r. Narodowy Fundusz Zdrowia pozyskał stanowisko eksperta ██████████, wskazanego przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii prof. dr hab. Tomasza Szydelko. W przesłanym piśmie ekspert poinformował, że: „Na rynku dostępna jest również błona śluzowa jamy ustnej hodowana (namnażana) w warunkach laboratoryjnych. Taka usługa jest dostępna komercyjnie. Wówczas z fragmentu błony śluzowej o wymiarach 5 x 5 mm namnażany jest materiał 5 x 5 cm. Dotychczas nie opublikowano badania na większej liczbie chorych, u których zastosowano tak uzyskany materiał. Dostępne dane dotyczą chorych, u których wcześniej stosowano już przeszczepy z błony śluzowej jamy ustnej”.
16.10.2023 r.	Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii prof. dr hab. n. med. Tomasz Szydelko	Ministerstwo Zdrowia	Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii wskazał, że swoją opinię w przedmiotowej sprawie wyraził trzykrotnie (27.02.2023 r., 01.06.2023 r. oraz 02.07.2023 r.). Konsultant podkreślił, że nie czuje się osobą kompetentną do oceny czy procedura wycięcia zwężenia cewki moczowej połączona z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® jest świadczeniem gwarantowanym. Ponadto zauważył, że tego typu opinie nie wchodzi w zakres kompetencji Konsultanta Krajowego. KK dodał, że w odpowiedzi na pytanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności przeszczepu MukoCell® należy stwierdzić, że jest to procedura skuteczna i bezpieczna dla pacjenta.
24.11.2023 r.	██████████ ██████████	Narodowy Fundusz Zdrowia	W odpowiedzi na pytanie przesłane przez NFZ ekspert wskazał, że w jego opinii produkt MukoCell®, który jest produktem leczniczym terapii zaawansowanej (ATMP) można określić jako produkt bezpieczny dla pacjenta. Ekspert podkreślił również, że jego zdaniem decyzja, czy ma to być procedura gwarantowana należy do płatnika i według jego wiedzy powinna przejść ocenę i uzyskać pozytywną opinię AOTMiT.
07.12.2023 r.	Narodowy Fundusz Zdrowia	Ministerstwo Zdrowia	NFZ zwrócił się z prośbą o jednoznaczne wskazanie czy zabieg wycięcia zwężenia cewki moczowej i uzupełnienie jej przeszczepem MukoCell® – sztucznie wytworzonym autologicznym przeszczepem błony śluzowej jamy ustnej może zostać scharakteryzowany procedurami medycznymi: 58.397 – Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem, 58.46 – Inna rekonstrukcja cewki lub 58.481 – Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej. W piśmie podkreślono, że w stanowisku MZ z dnia 5 czerwca 2023 r. wskazano, że nie można uznać

Data	Nadawca	Odbiorca	Kluczowe wnioski
			<p>leczenia zwężenia cewki moczowej z zastosowaniem MukoCell® za świadczenie gwarantowane. Stanowisko zostało wydane w oparciu o opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii z dnia 1 czerwca 2023 r., w którym wskazał on, że nie czuje się osobą kompetentną do oceny, czy powyższy zabieg może zostać scharakteryzowany procedurą 58.481. Natomiast w piśmie przekazanym do organu w dniu 16 października 2023 r. prof. dr hab. n. med. Tomasz Szydełko wskazał, że zabieg wycięcia zwężenia cewki moczowej i uzupełnienie jej przeszczepem MukoCell® jest bezpieczny i skuteczny dla pacjenta, oraz że nie czuje się osobą kompetentną do oceny, czy ww. zabieg jest świadczeniem gwarantowanym. Ponadto [REDAKTOWANE], w piśmie z dnia 24 listopada 2023 r. stwierdził, iż MukoCell® jest produktem leczniczym terapii zaawansowanej (ATMP), oraz że jest bezpieczny dla pacjenta. Zdaniem ww. eksperta procedura MukoCell® powinna przejść ocenę i uzyskać pozytywną opinię AOTMiT, tak jak wszystkie inne nowo wprowadzane sposoby leczenia. Nadto [REDAKTOWANE] potwierdził, że ww. procedura jest rekonstrukcją cewki, natomiast ocena, czy jest świadczeniem gwarantowanym – zdaniem ww. eksperta – należy do płatnika.</p>

[Opracowanie własne AOTMiT]

Należy podkreślić, że do zlecenia MZ nie została dołączona odpowiedź Ministerstwa Zdrowia na pismo Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 07.12.2023 r., w którym NFZ zwrócił się z prośbą o jednoznaczne wskazanie, czy zabieg wycięcia zwężenia cewki moczowej i uzupełnienie jej przeszczepem MukoCell® – sztucznie wytworzonym autologicznym przeszczepem błony śluzowej jamy ustnej może zostać scharakteryzowany procedurami medycznymi: 58.397 – Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem, 58.46 – Inna rekonstrukcja cewki lub 58.481 – Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej. W treści zlecenia MZ podkreślono natomiast, że „w związku z niejednoznacznymi opiniami ekspertów w dziedzinie urologii, nie można uznać, czy wyżej wymieniony zabieg operacyjny może zostać sfinansowany ze środków publicznych, gdyż żadna z procedur znajdujących się w wykazie świadczeń gwarantowanych rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.), związanych z leczeniem operacyjnym cewki moczowej, nie została przez nich wskazana jako tożsama z rodzajem terapii wymienionej w treści zlecenia” (leczenia operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®).

Finansowanie świadczeń obejmujących zabiegi rekonstrukcyjne cewki moczowej

W załączniku nr 1 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz.U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.) wymienione zostały świadczenia scharakteryzowane procedurami medycznymi zgodnie z klasyfikacją ICD-9, które zostały ujęte w wykazie świadczeń gwarantowanych. Spośród nich do zabiegów rekonstrukcyjnych cewki moczowej mających zastosowanie w leczeniu zwężenia cewki moczowej należą:

- 58.397 Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem,
- 58.398 Operacja zwężenia cewki i zespolenie kikutów cewki koniec do końca z dostępu nadłonowego i kroczonego,
- 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej,
- 58.482 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego,
- 58.483 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu skóry pobranego z innej okolicy ciała,
- 58.46 Inna rekonstrukcja cewki.

Zgodnie z zarządzeniem nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne ww. procedury medyczne zostały ujęte w ramach Jednorodnej Grupy Pacjentów (JGP) L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej (szczegóły w poniższej tabeli)¹⁵¹.

Tabela 19. Charakterystyka grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej

Grupa JGP	Dodatkowe informacje
L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej	Wymagane wskazanie procedury z listy procedur L52. ICD-9: <ul style="list-style-type: none">• 58.395 Wycięcie cewki całkowite z odprowadzeniem moczu z pęcherza u mężczyzny• 58.396 Wycięcie cewki całkowite z odprowadzeniem moczu z pęcherza u kobiety• 58.397 Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem• 58.398 Operacja zwężenia cewki i zespolenie kikutów cewki koniec do końca z dostępu nadłonowego i kroczonego• 58.44 Odtworzenie ciągłości cewki moczowej• 58.451 Operacja spodziectwa żołądździowego• 58.452 Operacja spodziectwa prąciowego, mosznowego lub kroczonego z jednoczasowym wytworzeniem brakującego odcinka cewki• 58.453 Wycięcie struny prącia (elongacja prącia)• 58.46 Inna rekonstrukcja cewki• 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej• 58.482 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego• 58.483 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu skóry pobranego z innej okolicy ciała

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r.]

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ww. grupy JGP zamieszczoną w katalogu grup w załączniku nr 1a do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r.

¹⁵¹ Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

Tabela 20. Załącznik Nr 1a do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. (katalog grup)

Lp.	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punkto- wa - hospita- lizacja	Wartość punktow a – hospitati- zacja planowa	Warto ść punkt owa – „lecze nie jedne go dnia”	Liczba dni pobytu finansow ana grupą - typ umowy hospitati- zacja	Wartość punktowa hospitalizac ji dzień przyjęcia = dzień wypisu – typ umowy hospitalizac ja/hospitaliz acja planowa	Wartość punktowa hospitalizacji 1-dniowej – typ umowy hospitalizacja /hospitalizac ja planowa	Wartość punktowa hospitalizacji 2-dniowej – typ umowy hospitalizacja /hospitalizac ja planowa	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą – typ umowy hospitalizacja	Zakresy świadczeń				Uwagi
												Chirurgia plastyczna / chirurgia plastyczna dla dzieci	Chirurgia plastyczna specjalistyczna	Urologia / urologia dla dzieci	Urologia specjalistyczna	
405	L52	5.51.0 1.0011 052	Duże otwarte zabiegi cewki moczow ej *	4 791	4 408		12	4 408	4 536	4 408	334	1	1	1	1	

(*) Oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r.]

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę przeprowadzonych procedur obejmujących zabiegi rekonstrukcyjne cewki moczowej w ramach grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej u mężczyzn z rozpoznaniem zwężeniem cewki moczowej (kody ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9) w latach 2019–2023.

Tabela 21. Liczba przeprowadzonych procedur obejmujących zabiegi rekonstrukcyjne cewki moczowej w ramach grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej (kod produktu jednostkowego 5.51.01.0011052) u mężczyzn z rozpoznaniem zwężeniem cewki moczowej (kody ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9) w latach 2019–2023

Rok	Procedura						Suma procedur
	58.397 Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem	58.398 Operacja zwężenia cewki i zespolenie kikutów cewki koniec do końca z dostępu nadłonowego i kroczowego	58.46 Inna rekonstrukcja cewki	58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej	58.482 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego	58.483 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu skóry pobranego z innej okolicy ciała	
2019	15	40	106	131	2	1	295
2020	14	43	68	60	0	2	187
2021	34	30	96	86	0	5	251
2022	29	31	110	117	0	5	292
2023*	29	13	64	83	0	2	191
Razem	121	157	444	477	2	15	1216

* Dane sprawozdawcze dla 2023 r. dostępne wyłącznie dla I. półrocza.

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ]

Spośród wymienionych procedur w okresie od 2019 do I. półrocza 2023 r. najczęściej wykonywanym zabiegiem rekonstrukcyjnym wykorzystywanym w leczeniu zwężenia cewki moczowej była procedura określana kodem ICD-9 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej (477 procedur) oraz 58.46 Inna rekonstrukcja cewki (444 procedury), natomiast najrzadziej wykonywano procedurę 58.482 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego (2 procedury). We wskazanych latach liczba pacjentów, u których przeprowadzono którąkolwiek z wymienionych procedur wynosiła od 187 w 2020 r. do 295 w 2019 r.

Krotność rozliczonych produktów jednostkowych 5.51.01.0011052 oraz wartość rozliczonych świadczeń w ramach hospitalizacji, podczas której sprawozdano produkt jednostkowy 5.51.01.0011052 (bez względu na przeprowadzoną procedurę) u mężczyzn z rozpoznaniem zwężeniem cewki moczowej (kody ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9) w ramach grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej w latach 2019–2023 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Krotność rozliczonych produktów jednostkowych 5.51.01.0011052 oraz wartość rozliczonych świadczeń w ramach hospitalizacji, podczas której sprawozdano produkt jednostkowy 5.51.01.0011052 u mężczyzn z rozpoznaniem zwężeniem cewki moczowej (kody ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9) w latach 2019–2023

Rok	Krotność produktu 5.51.01.0011052	Wartość rozliczonych świadczeń w ramach hospitalizacji, podczas której sprawozdano produkt jednostkowy 5.51.01.0011052 [zł]	Średnia wartość rozliczonych świadczeń w ramach 1 hospitalizacji, podczas której sprawozdano produkt jednostkowy 5.51.01.0011052 [zł]
2019	311	1 455 133,74	4 684,01
2020	193	987 369,80	5 113,52
2021	258	1 375 965,78	5 328,24

Rok	Krotność produktu 5.51.01.0011052	Wartość rozliczonych świadczeń w ramach hospitalizacji, podczas której sprawozdano produkt jednostkowy 5.51.01.0011052 [zł]	Średnia wartość rozliczonych świadczeń w ramach 1 hospitalizacji, podczas której sprawozdano produkt jednostkowy 5.51.01.0011052 [zł]
2022	307	2 127 788,36	6 924,37
2023*	187	1 445 416,49	7 714,65

* Dane sprawozdawcze dla 2023 r. dostępne wyłącznie dla I. półrocza.

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ]

Liczba rozliczonych produktów jednostkowych w latach 2019–2022 wynosiła od 193 w 2020 r. do 311 w 2019 r. Analiza danych sprawozdawczych NFZ wykazała coroczny wzrost średniej wartości rozliczonych świadczeń w ramach jednej hospitalizacji, podczas której sprawozdano produkt jednostkowy 5.51.01.0011052 (grupa JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej) w okresie od 2019 do połowy 2023 r. W 2019 r. średnia wartość rozliczonych świadczeń wynosiła 4 684,01 zł, natomiast w 2023 r. 7 714,65 zł.

10.2. Opinia Prezesa NFZ

Dnia 16 kwietnia 2024 r. wystosowano prośbę do Prezesa NFZ o przedstawienie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych oraz przekazanie danych dotyczących skierowania na leczenie za granicą celem przeprowadzenia zabiegu operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® (pismo znak: WS.420.3.2024.ZZK.RR). W dniu 26.04.2024 r. otrzymano odpowiedź Prezesa NFZ zawierającą opinię w zakresie przedmiotowego zlecenia (pismo znak: NFZ-DWM-WLG.4701.3.2024 2024.142211.JUST).

Zgodnie z opinią Prezesa NFZ w latach 2019–2023 Prezes NFZ nie wydał żadnej decyzji administracyjnej kierującej do przeprowadzenia poza granicami kraju świadczenia będącego przedmiotem zlecenia AOTMiT. Podkreślono, że w przypadku jedyne 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 w Wydziale Leczenia za Granicą Departamentu Współpracy Międzynarodowej Centrali NFZ postępowanie wyjaśniające.

Ośrodek zagraniczny wycenił:

- Koszt wytworzenia autologicznego przeszczepu MukoCell® – ██████████,
- Koszt leczenia operacyjnego wycięcia zwężenia cewki moczowej i uzupełnienie jej przeszczepem MukoCell® – ██████████.

Należy podkreślić, że placówka zagraniczna, w której miało zostać przeprowadzone ww. leczenie zrezygnowała ze stosowania metody MukoCell® przy przeprowadzaniu operacji rekonstrukcyjnych zwężonego odcinka cewki moczowej. W latach 2019–2023 NFZ nie poniósł żadnych kosztów związanych z finansowaniem świadczeń będących przedmiotem zlecenia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Lekarz wnioskujący, uzasadniając konieczność skierowania pacjenta do przeprowadzenia poza granicami kraju świadczenia, wskazał, że leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® jest metodą małoinwazyjną (wycinany jest mały fragment błony śluzowej z policzka, który następnie jest sztucznie namnażany) w porównaniu do metody tradycyjnej, polegającej na wycięciu dużego fragmentu błony śluzowej (5 cm x 2 cm) z policzka. W opinii lekarza wnioskującego metoda standardowa może prowadzić do problemów z otwieraniem jamy ustnej oraz zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworu jamy ustnej. Uzasadniając brak możliwości przeprowadzenia wnioskowanego leczenia na terenie kraju lekarz wnioskujący poinformował, że procedura wytworzenia autologicznego przeszczepu z błony śluzowej jamy ustnej tzw. MukoCell®, a następnie wykonanie operacji wszczepienia ww. błony śluzowej w zwężony fragment cewki moczowej nie jest wykonywana w Polsce.

W niniejszym piśmie nie została przedstawiona opinia dotycząca skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.

10.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

10.3.1. Metodyka

Analiza dotyczy konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przypadku wprowadzenia zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tekst jednolity: Dz.U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.) obejmujących finansowanie leczenia operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®.

Przedstawione w niniejszej analizie konsekwencje finansowe wprowadzenia proponowanych zmian stanowią koszt inkrementalny, czyli różnicę w kosztach pomiędzy scenariuszem „nowym” a „istniejącym”. W analizie wpływu na budżet płatnika (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) zastosowano podejście przyjęte w obowiązujących wytycznych¹⁵², zgodnie z którym analiza przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, a przedstawiane koszty nie są dyskontowane. Analiza oceny konsekwencji finansowych została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym. Dane kosztowe odzwierciedlają szacunkowe koszty poniesione przez płatnika publicznego związane z udzielaniem świadczeń.

Scenariusz „istniejący” – przedstawia szacowane koszty NFZ w perspektywie 3-letniej związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu terapiami alternatywnymi (komparatorami, zdefiniowanymi poniżej). W ramach scenariusza „istniejącego” założono brak finansowania świadczeń z zakresu leczenia operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® w analizowanym wskazaniu.

Scenariusz „nowy” – przedstawia szacowane koszty NFZ w perspektywie 3-letniej związane z objęciem finansowaniem ze środków publicznych analizowanego świadczenia tj. leczenia operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®.

Oszacowania kosztów w ramach analizy wpływu na budżet płatnika dokonano przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnych wartości parametrów wejściowych – analiza podstawowa oraz wariant maksymalny w ramach analizy wrażliwości.

Koszty w scenariuszu „nowym” zostały oszacowane w 2 wariantach:

- **Podstawowym** – w którym populację pacjentów (mężczyzn ze wskazaniem ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9¹⁵³) otrzymujących MukoCell® obliczono na podstawie średniej rocznej liczby pacjentów otrzymujących procedurę 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej (dane NFZ z lat 2019–2023),
- **Maksymalnym** – w którym przyjęto, że MukoCell® otrzymuje cała populacja pacjentów (mężczyzn ze wskazaniem ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9¹⁵⁴) obliczona na podstawie średniej rocznej liczby pacjentów otrzymujących świadczenia związane z leczeniem operacyjnym cewki moczowej (dane NFZ z lat 2019–2023 z uwzględnieniem procedur: 58.397 Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem, 58.398 Operacja zwężenia cewki i zespolenie kikutów cewki koniec do końca z dostępu nadłonowego

¹⁵² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016). *Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0.* Pozyskano z: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp 15.05.2024 r.

¹⁵³ Na podstawie aktualnie dostępnych danych szczegółowe zdefiniowanie klinicznych kryteriów kwalifikacji nie było możliwe.

¹⁵⁴ Na podstawie aktualnie dostępnych danych szczegółowe zdefiniowanie klinicznych kryteriów kwalifikacji nie było możliwe.

i kroczonego, 58.46 Inna rekonstrukcja cewki, 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej, 58.482 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego, 58.483 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu skóry pobranego z innej okolicy ciała).

Dodatkowo, z uwagi na aktualny status rejestracyjny technologii MukoCell® opisany w rozdziale 4.4, w scenariuszu „nowym” przyjęto możliwość wystąpienia dwóch podwariantów:

- **Podwariant I** – wytworzenie przeszczepu MukoCell® oraz przeprowadzenie leczenia operacyjnego zwężenia cewki moczowej i uzupełnienie jej przeszczepem MukoCell® będzie przebiegać w ośrodku/ośrodkach w Niemczech,
- **Podwariant II** – wytworzenie przeszczepu MukoCell® będzie przebiegać w laboratorium w Niemczech (u producenta), natomiast leczenie operacyjne zwężenia cewki moczowej i uzupełnienie jej przeszczepem MukoCell® zostaną wykonane w Polsce.

10.3.2. Założenia

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przyjęto założenia na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych i analizy danych sprawozdawczych NFZ, umożliwiających oszacowanie kosztów końcowych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” analizy podstawowej oraz wariantu maksymalnego. W niniejszej analizie uwzględniono następujące zmienne:

- Liczebność populacji w 3-letnim horyzoncie czasowym wraz z określeniem populacji w wariancie podstawowym i maksymalnym,
- Liczba wykonanych procedur (z uwzględnieniem nawrotów zwężenia cewki moczowej),
- Średni koszt świadczenia wykonywanego w ramach grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej,
- Koszt wytworzenia autologicznego przeszczepu MukoCell® oraz koszt leczenia operacyjnego wycięcia zwężenia cewki moczowej i uzupełnienie jej przeszczepem MukoCell® w Niemczech.

Uwzględnione zmienne oraz ich wartości przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Założenia dotyczące zmiennych uwzględnionych w analizie umożliwiające oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego

Zmienna	Wartość
Liczebność populacji w analizie podstawowej	Szczegółowe dane: podpunkt 10.3.3 poniżej
Liczebność populacji w wariancie maksymalnym	Szczegółowe dane: podpunkt 10.3.3 poniżej
Liczba nawrotów zwężenia cewki moczowej – scenariusz „istniejący”	Określona na podstawie danych sprawozdawczych NFZ z lat 2019–2023. Parametr ten został uwzględniony w oszacowaniu wielkości populacji w ramach scenariusza „istniejącego” i części scenariusza „nowego” (populacja pacjentów otrzymująca aktualnie dostępne świadczenia gwarantowane).
Odsetek występowania nawrotów zwężenia cewki moczowej dla leczenia przy użyciu przeszczepu MukoCell® – scenariusz „nowy”	31,20% ¹⁵⁵ (parametr został uwzględniony w oszacowaniu liczby pacjentów otrzymujących przeszczep MukoCell® w ramach scenariusza „nowego”).
Średni koszt świadczeń wykonywanych w ramach grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej	7 330,20 zł (obliczony jako średnia wartość rozliczonych świadczeń w ramach grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej (produkt jednostkowy 5.51.01.0011052) z lat 2022–2023) ¹⁵⁶ . Parametr ten został uwzględniony w oszacowaniu łącznych kosztów w ramach scenariusza

¹⁵⁵ Określony na podstawie: Karapanos, L., Knorr, V., Halbe, L., Schmutz, M., Ergashev, B., & Heidenreich, A. (2023). Comparison of oral morbidity and mid-term efficacy of anterior urethroplasty using an autologous tissue-engineered graft (MukoCell®) versus native oral mucosa graft. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*, 30(11), 1000–1007. <https://doi.org/10.1111/iju.15247>.

¹⁵⁶ Określony na podstawie danych sprawozdawczych NFZ.

Zmienna	Wartość
	„istniejącego” i części scenariusza „nowego” (populacja pacjentów otrzymująca aktualnie dostępne świadczenia gwarantowane).
Koszt wytworzenia autologicznego przeszczepu MukoCell® w Niemczech	██████████ ¹⁵⁷
Koszt leczenia operacyjnego wycięcia zwężenia cewki moczowej i uzupełnienie jej przeszczepem MukoCell® w Niemczech	██████████ ¹⁵⁸
Łączny koszt leczenia 1 pacjenta wykorzystaniem przeszczepu MukoCell® w Niemczech	██████████ ¹⁵⁹
Kurs Euro	4,28 zł ¹⁶⁰

[Opracowanie własne AOTMiT]

Pozostałe założenia:

- Z uwagi na populację docelową określoną przez producenta MukoCell® oraz specyfikę wskazania ujętego w niniejszym opracowaniu, w oszacowaniu populacji objętej leczeniem operacyjnym zwężenia cewki moczowej uwzględniono wyłącznie mężczyzn z rozpoznaniem wg ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9,
- Dla danych kosztowych za 2023 r. ujętych w obliczeniach przyjęto założenie mnożnika x2 z uwagi na dostępność danych wyłącznie dla pierwszego półrocza,
- Założono brak zmienności liczby pacjentów w ramach poszczególnych scenariuszy w kolejnych latach analizy,
- Z uwagi na brak możliwości jednoznacznego wyodrębnienia z danych sprawozdawczych NFZ kosztów leczenia powikłań związanych z leczeniem operacyjnym zwężenia cewki moczowej w analizie nie uwzględniono związanych z tym kosztów,
- Z uwagi na uwzględnienie w obliczeniach liczby pacjentów otrzymujących pojedyncze świadczenie związane z leczeniem operacyjnym zwężenia cewki moczowej oraz pacjentów, u których, w związku z nawrotem choroby, zastosowano ponowne leczenie, wskazana w poniższych tabelach liczba pacjentów oznacza liczbę świadczeń otrzymanych przez pacjentów poddanych operacyjnemu leczeniu zwężenia cewki moczowej.

10.3.3. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” oraz „nowy”

Liczba pacjentów w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” nie jest identyczna.

W ramach scenariusza „istniejącego” populację (mężczyzn ze wskazaniem ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9) obliczono na podstawie danych sprawozdawczych NFZ. Do obliczeń wykorzystano liczbę przeprowadzonych procedur z grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej z lat 2019–2023 (procedury wg ICD-9: **58.397** Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem, **58.398** Operacja zwężenia cewki i zespolenie kikutów cewki koniec do końca z dostępu nadłonowego i kroczonego, **58.46** Inna rekonstrukcja cewki, **58.481** Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej, **58.482** Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego, **58.483** Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu skóry pobranego z innej okolicy ciała). Szacowaną populację w ramach scenariusza „istniejącego” przedstawiono w postaci

¹⁵⁷ Określony na podstawie opinii Prezesa NFZ pozyskanej w ramach prac nad opracowaniem.

¹⁵⁸ Określony na podstawie opinii Prezesa NFZ pozyskanej w ramach prac nad opracowaniem.

¹⁵⁹ Określony na podstawie opinii Prezesa NFZ pozyskanej w ramach prac nad opracowaniem.

¹⁶⁰ Kurs Euro z dnia 14.05.2024 r. Pozyskano z: <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>, dostęp z 14.05.2024 r.

średniej liczby ww. procedur przeprowadzonych w latach 2019–2023. Liczba ta uwzględnia występowanie nawrotów zwężenia cewki moczowej.

W scenariuszu „nowym” populację przedstawiono w podziale na **wariant podstawowy i maksymalny** analizy.

W wariancie podstawowym szacowaną populację stanowią:

- Pacjenci (mężczyźni ze wskazaniem ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9) otrzymujący przeszczep MukoCell® (oszacowanie wynikające ze średniej liczby pacjentów, którzy w latach 2019–2023 mieli przeprowadzoną procedurę wg ICD-9 **58.481** Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej powiększone o szacowaną liczbę nawrotów po zastosowaniu MukoCell®),
- Pacjenci (mężczyźni ze wskazaniem ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9) otrzymujący dotychczasowe leczenie (oszacowanie wynikające ze średniej liczby pacjentów, którzy w latach 2019–2023 mieli przeprowadzoną jakąkolwiek procedurę wg ICD-9 spośród: **58.397** Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem, **58.398** Operacja zwężenia cewki i zespolenie kikutów cewki koniec do końca z dostępu nadłonowego i kroczonego, **58.46** Inna rekonstrukcja cewki, **58.482** Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego, **58.483** Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu skóry pobranego z innej okolicy ciała z uwzględnieniem szacowanych nawrotów po zastosowaniu ww. procedur).

W wariancie maksymalnym wszyscy pacjenci z analizowanym wskazaniem poddawani są leczeniu operacyjnemu z przeszczepem MukoCell® (zakładając, że skuteczność i bezpieczeństwo technologii zostanie potwierdzona w wielośrodkowym badaniu III fazy z randomizacją i będzie możliwe wykazanie przewagi lub co najmniej równoważności technologii wnioskowanej z obecną praktyką kliniczną). Populację oszacowano na podstawie średniej liczby pacjentów ze wskazaniem ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9, którzy w latach 2019–2023 otrzymali jakąkolwiek procedurę wg ICD-9 spośród: **58.397** Wycięcie zwężenia cewki i uzupełnienie ubytku cewki przeszczepem, **58.398** Operacja zwężenia cewki i zespolenie kikutów cewki koniec do końca z dostępu nadłonowego i kroczonego, **58.46** Inna rekonstrukcja cewki, **58.481** Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej, **58.482** Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej pęcherza moczowego, **58.483** Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu skóry pobranego z innej okolicy ciała z uwzględnieniem szacowanych nawrotów po zastosowaniu ww. procedur.

Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący”

Łączna liczba pacjentów w scenariuszu „istniejącym” w 3-letnim horyzoncie czasowym analizy wynosi 843 pacjentów. Wielkość populacji w poszczególnych latach analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Liczba pacjentów uwzględnionych w scenariuszu "istniejącym" analizy wpływu na budżet

Rok	Liczba pacjentów
2025	281
2026	281
2027	281
Razem	843

[Opracowanie własne AOTMiT]

Liczba pacjentów – scenariusz „nowy”

Łączna liczba pacjentów w scenariuszu „nowym” w 3-letnim horyzoncie czasowym analizy wynosi:

- W wariancie podstawowym: 411 pacjentów otrzymujących przeszczep MukoCell® i 507 pacjentów otrzymujących aktualnie dostępne świadczenia gwarantowane, łącznie 918 pacjentów,
- W wariancie maksymalnym: 1 032 pacjentów otrzymujących przeszczep MukoCell®.

Wielkość populacji w poszczególnych latach analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Liczba pacjentów uwzględnionych w scenariuszu "nowym" analizy wpływu na budżet

Rok	Wariant		
	Podstawowy – MukoCell®	Podstawowy – dotychczasowe świadczenia	Maksymalny
2025	137	169	344
2026	137	169	344
2027	137	169	344
Razem	411	507	1 032

[Opracowanie własne AOTMiT]

10.3.4. Wyniki analizy

Oszacowania kosztów w scenariuszu „nowym” oraz „istniejącym” dokonano zgodnie z przyjętymi w analizie założeniami (rozdział 10.3.2). Oba scenariusze – „istniejący” oraz „nowy” uwzględniają koszty leczenia nawrotów zwężenia cewki moczowej w zależności od wybranego sposobu leczenia.

Scenariusz „istniejący”

Koszty scenariusza „istniejącego” stanowią iloczyn liczby pacjentów i średniego kosztu świadczeń wykonywanych w ramach grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej. Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Łączne koszty scenariusza „istniejącego” analizy wpływu na budżet

Rok	Koszty scenariusza „istniejącego”
2025	2 059 787 zł
2026	2 059 787 zł
2027	2 059 787 zł
Razem	6 179 361 zł

[Opracowanie własne AOTMiT]

Scenariusz „nowy”

Wyniki analizy dla podwariantu I scenariusza „nowego”, uwzględniającego koszty przeprowadzenia leczenia (zabiegu operacyjnego i przygotowania przeszczepu MukoCell®) w Niemczech oraz koszty pozostałych świadczeń, które aktualnie są dostępne w Polsce (koszty przeprowadzenia procedur wg ICD:9: 58.397, 58.398, 58.46, 58.482 oraz 58.483), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Łączne koszty scenariusza „nowego” analizy wpływu na budżet – podwariant I

Rok	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
2025	██████████	██████████
2026	██████████	██████████
2027	██████████	██████████
Razem	██████████	██████████

[Opracowanie własne AOTMiT]

Wyniki analizy dla podwariantu II scenariusza „nowego”, uwzględniającego koszty wykonania zabiegu operacyjnego w Polsce i przygotowania materiału do przeszczepu MukoCell® w Niemczech oraz koszty pozostałych świadczeń, które aktualnie są dostępne w Polsce (koszty przeprowadzenia procedur wg ICD:9: 58.397, 58.398, 58.46, 58.482 oraz 58.483), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Łączne koszty scenariusza „nowego” analizy wpływu na budżet – podwariant II

Rok	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
2025	██████████	██████████
2026	██████████	██████████
2027	██████████	██████████
Razem	██████████	██████████

[Opracowanie własne AOTMiT]

Wyniki inkrementalne analizy

Koszt inkrementalny, czyli konsekwencje finansowe wprowadzenia proponowanych zmian, stanowiący różnicę w kosztach pomiędzy scenariuszem „nowym” a „istniejącym”, w podziale na dwa podwarianty analizy, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Koszt inkrementalny – konsekwencje finansowe wprowadzenia proponowanych zmian

Podwariant I (zabieg operacyjny i przygotowanie przeszczepu MukoCell® w Niemczech)		
Rok	Wariant	
	Podstawowy	Maksymalny
2025	██████████	██████████
2026	██████████	██████████
2027	██████████	██████████
Razem	██████████	██████████
Podwariant II (zabieg operacyjny w Polsce, przygotowanie przeszczepu MukoCell® w Niemczech)		
Rok	Wariant	
	Podstawowy	Maksymalny
2025	██████████	██████████
2026	██████████	██████████
2027	██████████	██████████
Razem	██████████	██████████

[Opracowanie własne AOTMiT]

10.3.5. Ograniczenia analizy

- Z uwagi na brak możliwości jednoznacznego wyodrębnienia z danych sprawozdawczych NFZ kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem operacyjnym zwężenia cewki moczowej w analizie nie uwzględniono związanych z tym kosztów. Jednakże należy mieć na uwadze, że mogą być one istotnym elementem różnicującym koszty, gdyż dane literaturowe wskazują na zmniejszenie liczby powikłań w leczeniu z wykorzystaniem MukoCell® w porównaniu z obecnie stosowanymi metodami obejmującymi przeszczep, w szczególności w obrębie jamy ustnej,
- Na podstawie aktualnych dostępnych danych literaturowych nie jest możliwe zdefiniowanie szczegółowych klinicznych kryteriów kwalifikacji pacjentów do świadczenia, tym samym wielkość populacji oszacowano wyłącznie w oparciu o rozpoznania ICD-10,
- Średni koszt świadczeń wykonywanych w ramach grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej został oszacowany na podstawie wartości rozliczonych świadczeń w ramach hospitalizacji, podczas której sprawzdano produkt jednostkowy dla grupy JGP L52 (5.51.01.0011052) niezależnie od przeprowadzonej procedury z grupy L52,
- Z uwagi na brak pozyskania danych dotyczących kosztów przeszczepu MukoCell® oraz kosztów operacyjnego leczenia zwężenia cewki moczowej w Niemczech z innych źródeł,

uwzględniono koszty wskazane w opinii Prezesa NFZ pozyskanej w trakcie prac nad niniejszym opracowaniem oszacowane przez jeden ośrodek,

- W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z transportem przeszczepu MukoCell® przygotowanego w Niemczech do ośrodka w Polsce wykonującego zabieg operacyjny zwężenia cewki moczowej (dotyczy podwariantu II),
- Na niepewność oszacowania oraz brak możliwości przedstawienia wariantu minimalnego analizy wpływa obecny stan rozwoju technologii będącej przedmiotem analizy. Produkt MukoCell® obecnie stosowany jest jedynie w Niemczech na zasadzie wyjątku szpitalnego. Podmiot odpowiedzialny prowadzi obecnie badanie kliniczne III fazy, które będzie podstawą do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej przed EMA. Z uwagi na brak wyników ww. badania nie są ostatecznie znane ostateczne warunki zastosowania przeszczepu MukoCell® (np. wskazania, w których technologia będzie dopuszczona do obrotu).

10.3.6. Podsumowanie

Niniejsza analiza stanowi oszacowanie przewidywanych skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian do rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. Analizowane świadczenie tj.: Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®, nie jest finansowane ze środków NFZ. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2025–2027). W jej ramach porównano scenariusz „istniejący” zakładający brak finansowania przedmiotowego świadczenia oraz stosowanie u pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej aktualnie dostępnych świadczeń gwarantowanych oraz scenariusz „nowy” zakładający objęcie finansowaniem przedmiotowego świadczenia (i jego zastosowanie w wariantcie podstawowym u części pacjentów a wariantcie maksymalnym w całej populacji uwzględnionej w analizie). Ponadto, z uwagi na potencjalne możliwości zastosowania przeszczepu MukoCell® w Polsce, w ramach każdego z wariantów scenariusza nowego uwzględniono 2 podwarianty:

- Zarówno leczenie operacyjnej zwężenia cewki moczowej, jak i przygotowanie przeszczepu MukoCell® jest prowadzone w Niemczech,
- Leczenie operacyjnej zwężenia cewki moczowej jest prowadzone w Polsce, w Niemczech wykonywane jest jedynie przygotowanie przeszczepu MukoCell®,

Szacowana liczba pacjentów w analizowanych wskazaniach wynosi:

- W ramach scenariusza „istniejącego”: 281 pacjentów w każdym roku analizy, łącznie 843 pacjentów,
- W ramach scenariusza „nowego”:
 - w wariantcie podstawowym: 306 pacjentów w każdym roku analizy (w tym: 137 pacjentów otrzymujących przeszczep MukoCell® i 169 pacjentów otrzymujących aktualnie dostępne świadczenia gwarantowane), łącznie 918 pacjentów
 - w wariantcie maksymalnym: 344 pacjentów otrzymujących przeszczep MukoCell® w każdym roku analizy, łącznie 1 032 pacjentów,

Objęcie finansowaniem przedmiotowego świadczenia wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego i maksymalnego.

Koszty inkrementalne **wariantu podstawowego** wynoszą odpowiednio:

- Dla **podwariantu I** uwzględniającego całość leczenia MukoCell® prowadzonego w Niemczech:
 - 1. rok: ██████████
 - 2. rok: ██████████
 - 3. rok: ██████████

- Dla **podwariantu II** uwzględniającego przeprowadzenie leczenia operacyjnego z wykorzystaniem MukoCell® w Polsce:
 - 1. rok: ██████████
 - 2. rok: ██████████
 - 3. rok: ██████████

Koszty inkrementalne **wariantu maksymalnego** wynoszą odpowiednio:

- Dla **podwariantu I** uwzględniającego całość leczenia MukoCell® prowadzonego w Niemczech:
 - 1. rok: ██████████
 - 2. rok: ██████████
 - 3. rok: ██████████
- Dla **podwariantu II** uwzględniającego przeprowadzenie leczenia operacyjnego z wykorzystaniem MukoCell® w Polsce:
 - 1. rok: ██████████,
 - 2. rok: ██████████,
 - 3. rok: ██████████.
- Porównanie kosztów inkrementalnych dla podwariantów I i II scenariusza „nowego” wskazuje na to, że wykonanie zabiegu operacyjnego leczenia zwężenia cewki moczowej w Polsce z przygotowaniem przeszczepu MukoCell® w Niemczech (w porównaniu z przeprowadzeniem całego leczenia w Niemczech) wiąże się z mniejszym wzrostem wydatków w każdym roku analizy (względem scenariusza „istniejącego”) w wysokości:
 - w 1. roku: ██████████
 - w 2. roku: ██████████
 - w 3. roku: ██████████

Należy wspomnieć, że realizacja świadczenia obejmuje kilka ściśle powiązanych ze sobą etapów, które mogą wpłynąć na możliwość realizacji świadczenia. Jednym z nich jest okres namnażania w warunkach laboratoryjnych MukoCell®, który trwa 3 tygodnie, a następnie produkt jest udostępniany placówce przeprowadzającej przeszczep. Okres przydatności wynosi 48 godzin od momentu wydania przez producenta, co oznacza, że od wyprodukowania MukoCell® powinien on zostać przeszczepiony pacjentowi w ciągu maksymalnie dwóch dób.

11. Podsumowanie i kluczowe wnioski

PROBLEM DECYZYJNY

- Analizowane świadczenie stanowi **Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®**. Przeszczep MukoCell® jest produktem należącym do grupy ATMP, do kategorii produktów leczniczych inżynierii tkankowej. Aktualnie, produkt MukoCell® jest dopuszczony do obrotu w Niemczech od 2013 roku w populacji mężczyzn ≥ 18 roku życia ze zwężeniem cewki moczowej. Producent będzie ubiegał się o centralne dopuszczenie do obrotu na terenie UE i w tym celu prowadzi wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją III fazy (status badania 2018-003532-71: w toku).
- Operacja uretroplastyki z zastosowaniem przeszczepu MukoCell® obejmuje rekonstrukcję cewki moczowej za pomocą autologicznego przeszczepu tkankowego wyhodowanego w warunkach laboratoryjnych, który został pobrany w trakcie biopsji błony śluzowej jamy ustnej pacjenta. Przeszczep MukoCell® jest namnażany na [REDAKTOWANE] w ciągu 3 tygodni, następnie udostępniany placówce przeprowadzającej przeszczep. Okres przydatności przygotowanego przeszczepu wynosi 48 godzin od momentu wydania przez producenta. Główną zaletą zastosowania przeszczepu MukoCell® jest brak konieczności pobierania dużych powierzchni błony śluzowej jamy ustnej, co zapobiega występowaniu powikłań w okolicy jamy ustnej u pacjenta.

WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

- Żadne z analizowanych wytycznych klinicznych, nie odnoszą się bezpośrednio do produktu MukoCell® (EAU 2024, AUA 2023, BAGURS 2021, CUA 2020, SIU/ICUD 2010). Europejskie wytyczne wskazują jedynie, że autologiczne przeszczepy błony śluzowej jamy ustnej wyhodowane w ramach inżynierii tkankowej nie powinny być stosowane, poza ramami badania klinicznego (EAU 2024).
- Wytyczne wskazują, że podejście do leczenia pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej jest uzależnione przede wszystkim od lokalizacji zwężenia, jego długości, etiologii oraz objawów towarzyszących (EAU 2024, AUA 2023, BAGURS 2021, CUA 2020, SIU/ICUD 2010).
- Uretroplastyka jest zalecana po pierwszym nieudanym zabiegu DVIU lub zabiegu rozszerzania cewki moczowej (AUA 2023, CUA 2020), inne wytyczne wskazują na miejsce dla uretroplastyki po drugim nieudanym zabiegu endoluminalnym (EAU 2024, SIU/ICUD 2010), a także u pacjentów, u których nawrót choroby nastąpił w ciągu 6 miesięcy (SIU/ICUD 2010).
- Błona śluzowa jamy ustnej jest wskazywana jako materiał pierwszego wyboru jako źródło pochodzenia przeszczepu do przeprowadzenia zabiegu uretroplastyki (AUA 2023, EAU 2024). Przeszczep pochodzący z błony śluzowej języka, jest wskazywany jako równoważny z pochodzącym z błony śluzowej policzka (AUA 2023). Jako materiał do przeszczepu wskazywany jest także płat powięziowo-skórny prącia (BAGURS 2021).

ANALIZA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA

- Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona na podstawie 2 przeglądów systematycznych (Barbagli 2020 oraz Pastorek 2021), 5 publikacji opisujących 4 badania pierwotne w tym jedno obserwacyjne z grupą kontrolną (Karapanos 2023b), oraz 4 badań opisowych typu seria przypadków (Karapanos 2021, Barbagli 2018, Ram-Liebig 2017, Ram-Liebig 2015).
- Zawarte w analizie skuteczności i bezpieczeństwa publikacje wskazują na ograniczoną możliwość wnioskowania na temat ocenianego przeszczepu MukoCell® z uwagi na niską wiarygodność dostępnych dowodów naukowych. Jakość metodologiczna przeglądów systematycznych była krytycznie niska wg AMSTAR 2. Do interpretacji wyników należy podchodzić z dużą ostrożnością, a zaufanie do wyników osiągniętych w badaniach jest niskie z uwagi na brak grupy porównawczej w większości badań (tylko 1 badanie kohortowe).

z równoczesną grupą kontrolną), a także brak szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa oraz wyłącznie jedno badanie z najdłuższym okresem obserwacji wynoszącym 52 miesiące oraz brak badania z randomizacją, tym samym nowe badania (np. wyniki RCT III fazy, które jest w toku) mogą zmienić wnioskowanie z dotychczas odnalezionych badań.

- Wyniki analizy przeglądów systematycznych (Barbagli 2020 oraz Pastorek 2021) oceniających rekonstrukcję cewki moczowej (uretroplastykę) z zastosowaniem różnych produktów inżynierii tkankowej w tym MukoCell®, uwzględniają badania dotyczące przeszczepu MukoCell® zawarte w niniejszym raporcie i są z nim zbieżne (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 uretroplastyk (Ram-Liebig 2017).
- Analiza przeprowadzona na podstawie badania kohortowego z grupą kontrolną 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%; $p=0,155$).
- Analiza bezpieczeństwa wskazuje na bardziej korzystny profil bezpieczeństwa przeszczepu MukoCell® w porównaniu do natywnego przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej mierzony częstością odczuwania bólu w okolicy jamy ustnej oraz zaburzeń w obrębie jamy ustnej. Jednak niezbędne są badania wysokiej wiarygodności z grupą kontrolną, na większej populacji i w dłuższym horyzoncie czasowym, aby umożliwić wiarygodne wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego produktu MukoCell® (Karapanos 2023b).
- Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej badań opisowych typu seria przypadków uzyskano zbliżone wyniki do otrzymanych z badania obserwacyjnego z grupą kontrolną. 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 MukoCell® w zależności od okresu obserwacji (Barbagli 2018).
- Wyniki płynące z doniesień konferencyjnych potwierdziły wnioski uzyskane z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej w niniejszym dokumencie. W abstraktach konferencyjnych nawrót zwężenia cewki wystąpił u 8,4% – 20% pacjentów, u których wykonano uretroplastykę z wykorzystaniem przeszczepu błony śluzowej jamy ustnej metodą MukoCell® (Akbarov 2018, Beier 2014, Barbagli 2013, Knispel 2013, Knispel 2014, Engel 2012, Fahlenkamp 2012). Jednak do interpretacji wyników płynących z abstraktów konferencyjnych należy podejść z dużą ostrożnością, z uwagi na dużą niepewność wyników.

OPINIE EKSPERCKIE

- Nie otrzymano stanowiska eksperckiego od żadnego z 5 ekspertów klinicznych w dziedzinie urologii, do których zostały przesłane formularze opinii.
- Uwzględniona opinia KK w dziedzinie urologii, pozyskana w toku korespondencji pomiędzy MZ oraz NFZ w kontekście przedmiotowego zlecenia wskazuje, że przeszczep MukoCell® nie jest tożsamą procedurą z 58.481 Plastyka cewki moczowej z zastosowaniem błony śluzowej jamy ustnej. KK uznał przeszczep MukoCell® za metodą skuteczną i bezpieczną dla pacjenta. Druga z opinii, [REDACTED] potwierdza, że produkt MukoCell®, należący do ATMP można określić jako produkt bezpieczny dla pacjenta.

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA PUBLICZNEGO

- W ramach analizy wpływu na budżet porównano:
 - scenariusz „istniejący” zakładający brak finansowania przedmiotowego świadczenia oraz stosowanie u pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej aktualnie dostępnych świadczeń gwarantowanych oraz

- scenariusz „nowy” zakładający objęcie finansowaniem przedmiotowego świadczenia (i jego zastosowanie w wariacie podstawowym u części pacjentów a wariacie maksymalnym w całej populacji uwzględnionej w analizie).
- Ponadto, z uwagi na potencjalne możliwości zastosowania przeszczepu MukoCell® w Polsce, w ramach każdego z wariantów scenariusza „nowego” uwzględniono 2 podwarianty:
- zarówno leczenie operacyjnej zwężenia cewki moczowej, jak i przygotowanie przeszczepu MukoCell® jest prowadzone w Niemczech (podwariant I),
 - leczenie operacyjnej zwężenia cewki moczowej jest prowadzone w Polsce, w Niemczech wykonywane jest jedynie przygotowanie przeszczepu MukoCell® (podwariant II).
- Szacowana liczba pacjentów w analizowanych wskazaniach wynosi:
 - W ramach scenariusza „istniejącego”: 281 pacjentów w każdym roku analizy, łącznie 843 pacjentów,
 - W ramach scenariusza „nowego”:
 - w wariacie podstawowym: 306 pacjentów w każdym roku analizy (w tym: 137 pacjentów otrzymujących przeszczep MukoCell® i 169 pacjentów otrzymujących aktualnie dostępne świadczenia gwarantowane), łącznie 918 pacjentów,
 - w wariacie maksymalnym: 344 pacjentów otrzymujących przeszczep MukoCell® w każdym roku analizy, łącznie 1 032 pacjentów.
 - Objęcie finansowaniem przedmiotowego świadczenia wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego i maksymalnego.
 - Koszty inkrementalne **wariantu podstawowego** wynoszą odpowiednio:
 - dla **podwariantu I**: 1. rok: ██████████ 2. rok: ██████████ 3. rok: ██████████
 - dla **podwariantu II**: 1. rok: ██████████ 2. rok: ██████████ 3. rok: ██████████
 - Koszty inkrementalne **wariantu maksymalnego** wynoszą odpowiednio:
 - dla **podwariantu I**: 1. rok: ██████████ 2. rok: ██████████ 3. rok: ██████████
 - dla **podwariantu II**: 1. rok: ██████████, 2. rok: ██████████, 3. rok: ██████████.

WNIOSKI

- MukoCell® jest produktem leczniczym terapii zaawansowanej, aktualnie jest zarejestrowany i dostępny wyłącznie w Niemczech na zasadzie wyjątku szpitalnego (ATMP-HE) od 2013 r. Aktualnie rekonstrukcja cewki moczowej z wykorzystaniem przeszczepu MukoCell® jest wykonywana w 8 ośrodkach w Niemczech. Producent będzie ubiegał się o centralne dopuszczenie do obrotu na terenie UE i w tym celu prowadzi wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją III fazy (status badania: w toku).
- Zgodnie z polskim prawem, aby produkt MukoCell® mógł być stosowany w Polsce ramach ATMP-HE (do czasu uzyskania rejestracji centralnej EMA) musiałby być przygotowywany w Polsce. Na możliwość realizacji świadczenia może wpływać okres przydatności wytworzonego materiału, który wynosi 48 godzin od momentu wydania go placówce przeprowadzającej przeszczep.
- Z uwagi na aktualny status rejestracyjny technologii MukoCell® oraz ograniczony okres przydatności przeszczepu MukoCell® rozważono dwa podwarianty. W pierwszym, wytworzenie przeszczepu wraz z operacją wszczepienia MukoCell® będzie przebiegać w ośrodku/ ośrodkach w Niemczech, natomiast w drugim wytworzenie przeszczepu MukoCell® będzie przebiegać w laboratorium w Niemczech (u producenta), natomiast leczenie operacyjne zostanie wykonane w Polsce. W zależności od przyjętego powyżej założenia w wariacie podstawowym, w którym część pacjentów otrzymuje leczenie MukoCell®, a część dotychczas dostępne opcje leczenia, koszty inkrementalne mogą się wahać od ██████████ rocznie, gdy

leczenie w całości jest przeprowadzane w Niemczech do [REDACTED] rocznie, gdy leczenie operacyjne jest przeprowadzane w Polsce, a przeszczep MukoCell® jest przygotowywany w Niemczech. W wariancie maksymalnym, w którym wszyscy pacjenci poddawani są leczeniu z przeszczepem MukoCell® koszty inkrementalne mogą wynosić od [REDACTED] (leczenie operacyjne w Polsce) do [REDACTED] rocznie (leczenie operacyjne w Niemczech).

- Z uwagi na brak możliwości określenia szczegółowych kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia ocenianym produktem MukoCell® (m.in. brak danych dotyczących skuteczności przeszczepu MukoCell® w zależności od liczby przebytych zabiegów operacyjnych) oszacowanie populacji oparto na liczbie leczonych mężczyzn z rozpoznaniem wg ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9 procedurami związanymi z leczeniem operacyjnym.

12. Piśmiennictwo

Akty prawne	
Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. (Dz.U. 2023 poz. 870)	Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2023 r. poz. 870, z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2023000870/O/D20230870.pdf , dostęp z 16.04.2024 r.
Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r.	Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenia (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 324 z 10.12.2007, str. 121, z późn. zm.). Pozyskano z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=IT , dostęp z 17.05.2024 r.
Ustawa Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. (Dz.U. 2022 poz. 2301 z późn. zm.)	Ustawa Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. (Dz.U. 2022 poz. 2301 z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/U/D20011381Lj.pdf , dostęp z 21.03.2024 r.
Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r.	Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
Wytyczne praktyki klinicznej	
AUA 2023	Wessells, H., Morey, A., Souter, L., Rahimi, L., & Vanni, A. (2023). Urethral Stricture Disease Guideline Amendment (2023). The Journal of urology, 210(1), 64–71. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003482 .
BAGURS 2021	Bugeja, S., Payne, S.R., Eardley, I., Mundy, A.R. (2021). The standard for the management of male urethral strictures in the UK: a consensus document. Journal of Clinical Urology, 14(1):10-20. doi:10.1177/2051415820933504.
CUA 2022	Rourke, K. F., Welk, B., Kodama, R., Bailly, G., Davies, T., Santesso, N., & Violette, P. D. (2020). Canadian Urological Association guideline on male urethral stricture. Canadian Urological Association Journal 14(10), 305–316. https://doi.org/10.5489/cuaj.6792 .
EAU 2024	Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Dimitropoulos, K., Greenwell, T., Martins, F.E, Osman, N., Ploumidis, A., Riechardt, S., Waterloos, M. (2024). European Association of Urology guidelines on Urethral Stricture. EAU Annual Congress Paris, ISBN 978-94-92671-23-3.
SIU/ICUD 2010	Jordan, G., Chapple, C., Heyns, C. (2010). An International Consultation on Urethral Strictures. Marrakech, Morocco October 13-16. Pozyskano z: https://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/urethral_strictures_2010.pdf , dostęp z 16.04.2024 r.
Wytyczne refundacyjne	
Campion 2016	Campion, M., Bot, D., Ecker, T. (2016). Current Reimbursement Situation of ATMPs in Germany: Different Pathways and Their Strategic Implications. Poster at ISPOR 19th Annual European Congress. Pozyskano z: https://www.ecker-ecker.de/application/files/8716/5589/2470/Poster-Current-Reimbursement-Situation20161018.pdf , dostęp z 25.04.2024 r.
Rab-Liebig 2015	Ram-Liebig, G., Bednarz, J., Stuerzebecher, B., Fahlenkamp, D., Barbagli, G., Romano, G., Balsmeyer, U., Spiegeler, M. E., Liebig, S., & Knispel, H. (2015). Regulatory challenges for autologous tissue engineered products on their way from bench to bedside in Europe. Advanced drug delivery reviews, 82-83, 181–191. https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.11.009 .
Pozostałe publikacje	
Abbasi 2022	Abbasi, B., Shaw, N. M., Lui, J. L., Li, K. D., Sudhakar, A., Low, P., Hakam, N., Nabavizadeh, B., & Breyer, B. N. (2022). Posterior urethral stenosis: a comparative review of the guidelines. World journal of urology, 40(11), 2591–2600. https://doi.org/10.1007/s00345-022-04131-y .
Abdeen 2023	Abdeen, B.M., Leslie, S.W., Badreldin, A.M. Urethral Strictures. (2023). Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564297/ , dostęp z 08.05.2024 r.
AGREE 2017	AGREE Next Steps Consortium. (2017). The AGREE II Instrument [wersja elektroniczna]. Pozyskano z: http://www.agreetrust.org , dostęp z 22.04.2024 r.

Akbarov 2018	Akbarov, I., Zugor, V., Heidenreich, A. (2018). Urethral reconstruction using tissue-engineered oral mucosa graft MukoCell® in onlay technique. <i>European Urology Supplements</i> , 17(2), e1939. Doi:10.1016/S1569-9056(18)32344-3.
Alwaal 2014	Alwaal, A., Blaschko, S. D., McAninch, J. W., & Breyer, B. N. (2014). Epidemiology of urethral strictures. <i>Translational andrology and urology</i> , 3(2), 209–213. https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.04.07 .
AMSTAR 2021	AMSTAR 2. (2021). Amstar checklist. Pozyskano z: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php , dostęp z 30.04.2024 r.
AOTMiT 2016	AOTMiT. (2016). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. <i>health technology assessment</i>) wersja 3.0. Pozyskano z: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf , dostęp z 22.04.2024 r.
Barbagli 2013	Barbagli, G., Ram Liebig, G., Fahlenkamp, D., Lazzeri, M. (2013). New bulbar urethroplasty using tissue-engineered oral mucosal graft: A preliminary clinical report. <i>Journal of Urology</i> , 189(4), pp. e1. https://doi/10.1016/j.juro.2013.02.1376 .
Barbagli 2014	Barbagli, G., Fossati, N., Sansalone, S., Larcher, A., Romano, G., Dell'Acqua, V., Guazzoni, G., & Lazzeri, M. (2014). Prediction of early and late complications after oral mucosal graft harvesting: multivariable analysis from a cohort of 553 consecutive patients. <i>The Journal of urology</i> , 191(3), 688–693. https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.09.006 .
Barbagli 2018	Barbagli, G., Akbarov, I., Heidenreich, A., Zugor, V., Olanas, R., Aragona, M., Romano, G., Balsmeyer, U., Fahlenkamp, D., Rebmann, U., Standhaft, D., & Lazzeri, M. (2018). Anterior Urethroplasty Using a New Tissue Engineered Oral Mucosa Graft: Surgical Techniques and Outcomes. <i>The Journal of urology</i> , 200(2), 448–456. https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.3102 .
Barbagli 2020	Barbagli, G., Heidenreich, A., Zugor, V., Karapanos, L., & Lazzeri, M. (2020). Urothelial or oral mucosa cells for tissue-engineered urethroplasty: A critical revision of the clinical outcome. <i>Asian journal of urology</i> , 7(1), 18–23. https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.12.009 .
Beier 2014	Beier, J., Rahm-Liebig, G., Pandey, A., Keller, H. (2014). Reconstruction of extended urethral stricture with tissue engineered autologous buccal mucosal graft (MukoCell®). <i>European Urology Supplements</i> , 13(1), eV60. Doi: 10.1016/S1569-9056(14)61189-1.
Engel 2012	Engel, O., Ram-Liebig, G., Reiss, P., Schwaiger, B., Pfalzgraf, D., Dahlem, R., Fosch, M. (2012). Tissue-engineered buccal mucosa urethroplasty. Outcome of our first 10 patients. <i>The Journal of urology</i> , 187(4), 6. https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.02.057 .
Fahlenkamp 2012	Fahlenkamp, D., Barbagli, G., Balsmeyer, U., Romano, G., Ram-Liebig, G. (2012). Urethroplasty with a tissue-engineered oral mucosa graft (MukoCell®) in patients with bulbar urethral stricture. Abstracts des 64. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie. <i>Urologe</i> , 51(suppl. 1). Doi: 10.1007/s00120-012-2983-6.
Hampson 2014	Hampson, L. A., McAninch, J. W., & Breyer, B. N. (2014). Male urethral strictures and their management. <i>Nature reviews. Urology</i> , 11(1), 43–50. https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.275 .
Karapanos 2019	Karapanos, L., Akbarov, I., Zugor, V., Akbarov, I., Eich, C., Heidenrich, A. (2019). Augmentation urethral reconstruction using tissue-engineered oral mucosa graft MukoCell®. <i>The Journal of Urology</i> , 201(suppl. 4). https://doi.10.1097/01.JU.0000555760.66774.d6 .
Karapanos 2020	Karapanos, L., Akbarov, I., Zugor, V., Barbagli G., Heidenreich, A. Mid-term results of anterior urethroplasty with tissue-engineered oral mucosa graft MukoCell®. (2020). <i>The Journal of Urology</i> , 203, e894. https://doi:10.1097/JU.0000000000000929.012 .
Karapanos 2021	Karapanos, L., Akbarov, I., Zugor, V., Kokx, R., Hagemeier, A., & Heidenreich, A. (2021). Safety and mid-term surgical results of anterior urethroplasty with the tissue-engineered oral mucosa graft MukoCell®: A single-center experience. <i>International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association</i> , 28(9), 936–942. https://doi.org/10.1111/iju.14606 .
Karapanos 2023a	Karapanos, L., Knorr, V., Halbe, L., Schmutz, M., Ergashev, B., Heidenreich, A. (2023). Impact on postoperative oral morbidity and mid-term efficacy of anterior urethroplasty using an autologous tissue-engineered oral mucosa graft (MukoCell®) versus native oral mucosa graft. <i>The Journal of Urology</i> , 209(suppl. 4). https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003333.10 .
Karapanos 2023b	Karapanos, L., Knorr, V., Halbe, L., Schmutz, M., Ergashev, B., & Heidenreich, A. (2023). Comparison of oral morbidity and mid-term efficacy of anterior urethroplasty using an autologous tissue-engineered graft (MukoCell®) versus native oral mucosa graft. <i>International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association</i> , 30(11), 1000–1007. https://doi.org/10.1111/iju.15247 .
Knispel 2013	Knispel, H., Spiegler, M.E., Ram-Liebig, G. (2013). One-stage urethroplasty with autologous tissue-engineered oral mucosa graft (MukoCell®) in an onlay technique. <i>Urologe - Ausgabe A</i> , 52(1), pp. 81.
Knispel 2014	Knispel, H., Spiegler, M., Stuerzebecher, B., Fahlenkamp, D., Balsmeyer, U., Romano, G., Lazzeri, M., Barbagli, G., Ram-Liebig, G. (2014). Urethroplasty with Autologous Tissue- Engineered Oral Mucosa Graft: Efficacy Results in Two Centers. <i>Urology</i> , 84(4 suppl. 1).
Mershon 2021	Mershon, J.P., & Baradaran, N. (2021). Recurrent Anterior Urethral Stricture: Challenges and Solutions. <i>Research and reports in urology</i> , 13, 237–249. https://doi.org/10.2147/RRU.S198792 .
Mundy 2005	Mundy A.R. (2005). Anastomotic urethroplasty. <i>BJU international</i> , 96(6), 921–944. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05774.x .

Pastorek 2021	Pastorek, D., Culenova, M., Csobonyeiova, M., Skuciiova, V., Danisovic, L., & Ziaran, S. (2021). Tissue Engineering of the Urethra: From Bench to Bedside. <i>Biomedicines</i> , 9(12), 1917. https://doi.org/10.3390/biomedicines9121917 .
Peterson 2023	Peterson, A., Richie, J.P., Chen, W. (2023). Strictures of the adult male urethra. Pozyskano z: https://www.uptodate.com/contents/strictures-of-the-adult-male-urethra , dostęp z 20.04.2024 r.
Rab-Liebig 2017	Ram-Liebig, G., Barbagli, G., Heidenreich, A., Fahlenkamp, D., Romano, G., Rebmann, U., Standhaft, D., van Ahlen, H., Schakaki, S., Balsmeyer, U., Spiegler, M., & Knispel, H. (2017). Results of Use of Tissue-Engineered Autologous Oral Mucosa Graft for Urethral Reconstruction: A Multicenter, Prospective, Observational Trial. <i>EBioMedicine</i> , 23, 185–192. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.08.014 .
Soave 2018	Soave, A., Dahlem, R., Pinnschmidt, H. O., Rink, M., Langetepe, J., Engel, O., Kluth, L. A., Loechelt, B., Reiss, P., Ahyai, S. A., & Fisch, M. (2018). Substitution Urethroplasty with Closure Versus Nonclosure of the Buccal Mucosa Graft Harvest Site: A Randomized Controlled Trial with a Detailed Analysis of Oral Pain and Morbidity. <i>European urology</i> , 73(6), 910–922. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.014 .
Strona internetowa CORDIS EU	Strona internetowa CORDIS EU. Pozyskano z: https://cordis.europa.eu/article/id/435703-artificial-tissue-replacement-for-the-treatment-of-urethra-narrowing , dostęp z 15.04.2024 r.
Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków	Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview , dostęp z 15.04.2024 r.
Strona internetowa EU Clinical Trials Register	Strona internetowa EU Clinical Trials Register. Pozyskano z: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003532-71/DE , dostęp z 15.04.2024 r.
Strona internetowa Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego	Główny Inspektorat Farmaceutyczny. Wydanie zgody na wytwarzanie produktów leczniczych terapii zaawansowanej - wyjątków szpitalnych. Pozyskano z: https://www.gov.pl/web/gif/wydanie-zgody-na-wytwarzanie-produktow-leczniczych-terapii-zaawansowanej---wyjatkow-szpitalnych , dostęp z 17.05.2024 r.
Strona internetowa MukoCell®	Strona internetowa MukoCell®. Pozyskano z: https://mukocell.com/en/182-mukocell-gmbh-receives-authorisation-for-national-distribution-of-mukocell-in-germany/ , dostęp z 15.04.2024 r. Strona internetowa MukoCell®. Pozyskano z: https://mukocell.com/en/product/ , dostęp z 15.04.2024 r.
Waterloos 2018	Waterloos, M., Verla, W., Oosterlinck, W., François, P., & Lumen, N. (2018). Excision and Primary Anastomosis for Short Bulbar Strictures: Is It Safe to Change from the Transecting towards the Nontransecting Technique?. <i>BioMed research international</i> , 2018, 3050537. https://doi.org/10.1155/2018/3050537 .

13. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia zwężenia cewki moczowej wg EAU.....	23
Tabela 2. Opis wytycznych praktyki klinicznej	34
Tabela 3. Świadczenia charakteryzowane procedurami medycznymi dotyczące leczenia zwężeń cewki moczowej	48
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	52
Tabela 5. Charakterystyka przeglądów systematycznych Barnagli 2020 i Pastorek 2021	53
Tabela 6. Charakterystyka badań pierwotnych.....	58
Tabela 7. Wyniki badań włączonych do przeglądów systematycznych Barbagli 2020 i Pastorek 2021 w zakresie skuteczności	72
Tabela 8. Podsumowanie wyników dot. skuteczności z badań pierwotnych w zakresie powodzenia leczenia.....	76
Tabela 9. Podsumowanie wyników dot. skuteczności z badań pierwotnych w zakresie dolegliwości w obrębie cewki moczowej oraz jamy ustnej.....	79
Tabela 10. Podsumowanie wyników dot. skuteczności z badań pierwotnych w zakresie pozostałych punktów końcowych.....	80
Tabela 11. Wyniki badań włączonych do przeglądów systematycznych Barbagli 2020 i Pastorek 2021 w zakresie bezpieczeństwa	82
Tabela 12. Podsumowanie wyników dot. bezpieczeństwa z badań pierwotnych.....	82
Tabela 13. Charakterystyka abstraktów konferencyjnych.....	84
Tabela 14. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych w toku w bazach ClinicalTrials.gov i EudraCT.....	90
Tabela 15. Opis zidentyfikowanego badania w toku.....	90
Tabela 16. Opis wytycznych refundacyjnych	102
Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia dla analizy efektywności ekonomicznej	103
Tabela 18. Historia korespondencji dołączona do zlecenia MZ	105
Tabela 19. Charakterystyka grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej.....	108
Tabela 20. Załącznik Nr 1a do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. (katalog grup)	109
Tabela 21. Liczba przeprowadzonych procedur obejmujących zabiegi rekonstrukcyjne cewki moczowej w ramach grupy JGP L52 Duże otwarte zabiegi cewki moczowej (kod produktu jednostkowego 5.51.01.0011052) u mężczyzn z rozpoznaniem zwężeniem cewki moczowej (kody ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9) w latach 2019–2023.....	110
Tabela 22. Krotność rozliczonych produktów jednostkowych 5.51.01.0011052 oraz wartość rozliczonych świadczeń w ramach hospitalizacji, podczas której sprawozdano produkt jednostkowy 5.51.01.0011052 u mężczyzn z rozpoznaniem zwężeniem cewki moczowej (kody ICD-10: N35.0, N35.1, N35.8, N35.9) w latach 2019–2023.....	110
Tabela 23. Założenia dotyczące zmiennych uwzględnionych w analizie umożliwiające oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego	113
Tabela 24. Liczba pacjentów uwzględnionych w scenariuszu "istniejącym" analizy wpływu na budżet	115
Tabela 25. Liczba pacjentów uwzględnionych w scenariuszu "nowym" analizy wpływu na budżet.....	116
Tabela 26. Łączne koszty scenariusza „istniejącego” analizy wpływu na budżet.....	116
Tabela 27. Łączne koszty scenariusza „nowego” analizy wpływu na budżet – podwariant I	116
Tabela 28. Łączne koszty scenariusza „nowego” analizy wpływu na budżet – podwariant II	117
Tabela 29. Koszt inkrementalny – konsekwencje finansowe wprowadzenia proponowanych zmian	117
Tabela 30. Stopnie rekomendacji i poziomy jakości dowodów naukowych wg EAU	133
Tabela 31. Stopnie rekomendacji i poziomy jakości dowodów naukowych wg AUA	134
Tabela 32. Stopnie rekomendacji i poziomy jakości dowodów naukowych wg SIU-ICUD.....	135

Tabela 33. Stopnie rekomendacji i poziomy jakości dowodów naukowych wg CUA	136
Tabela 34. Ocena jakości wytycznych EAU 2024 przy użyciu narzędzia AGREE II.....	137
Tabela 35. Ocena jakości wytycznych AUA 2023 przy użyciu narzędzia AGREE II.....	137
Tabela 36. Ocena jakości konsensusu BAGURS 2021 przy użyciu narzędzia AGREE II	137
Tabela 37. Ocena jakości wytycznych CUA 2020 przy użyciu narzędzia AGREE II.....	138
Tabela 38. Ocena jakości międzynarodowej konsultacji SIU-ICUD 2010 przy użyciu narzędzia AGREE II	138
Tabela 39. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE <i>via</i> PubMed (data wyszukiwania 12.03.2024)	139
Tabela 40. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 17.04.2024)	139
Tabela 41. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 17.04.2024.....	140
Tabela 42. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 26.04.2024)	142
Tabela 43. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 26.04.2024)	142
Tabela 44. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 26.04.2024)	142
Tabela 45. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (data wyszukiwania 26.04.2024).....	142

Załączniki

Załącznik 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego MukoCell®

Nazwa produktu leczniczego

MukoCell®

Grupa terapeutyczna

Autologiczne ludzkie komórki błony śluzowej jamy ustnej

Skład jakościowy i ilościowy

Składnik	Funkcja	Ilość
Autologiczne komórki błony śluzowej jamy ustnej	Substancja aktywna	
	Stabilizacja mechaniczna, funkcja nośnika	2,8 cm x 3,8 cm
	Substancja pomocnicza, środek transportowy	60 ml

Skład gotowego produktu MukoCell®

Opakowanie zawiera implant składający się z membrany [REDAKTOWANE], o wymiarach 2,8 cm x 3,8 cm (=10,64 cm²) pokrytego wyhodowanymi autologicznymi ludzkimi komórkami błony śluzowej jamy ustnej [REDAKTOWANE]

Pozostałe składniki

Podłoże transportowe zawiera podłoże zasadowe z niezbędnymi aminokwasami, solami, witaminami, L-glutaminą, surowicą pacjenta, który ma być leczony, oraz substancją buforową z wodorowęglanem sodu (NaHCO₃). [REDAKTOWANE]

Postać farmaceutyczna

Membrana do implantacji, kolor jasnobrązowy, z półkolistym wycięciem w prawym górnym rogu.

Wskazanie do stosowania

Wskazanie do stosowania MukoCell® obejmuje mężczyzn w wieku ≥ 18 lat. Do tej pory leczono jedynie pacjentów, u których wskazana była otwarta interwencja chirurgiczna ze względu na ciężkie zaburzenia w oddawaniu moczu lub zatrzymanie moczu, obecność kamieni w pęcherzu moczowym, nawracające infekcje dróg moczowych, zwiększona objętość zalegającego moczu po niepowodzeniu leczenia zachowawczego i małoinwazyjnego.

Zalecane dawkowanie, sposób i czas stosowania

Dawkowanie

Błona jest równomiernie kolonizowana komórkami. Część, która ma zostać wszczepiona, jest wycinana przez chirurga zgodnie z długością zwężenia. Należy upewnić się, że wszczepiona błona rozciąga się do zdrowej tkanki cewki moczowej.

Sposób stosowania

MukoCell® jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego i może być stosowany wyłącznie przez wykwalifikowanych chirurgów posiadających wiedzę specyficzną dla tego produktu. Produkt jest dostarczany w podwójnym opakowaniu. Zawartość opakowania jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Materiałem nośnym jest resorbowalna membrana, która jest dostarczana w postaci prostokąta o wymiarach 2,8 cm x 3,8 cm. Powierzchnia zawierająca komórki ma półokrągłe wycięcie w prawym górnym rogu. Po otwarciu wewnętrznej sterylnej torebki transportowej membranę można przenieść do sterylnego pojemnika. Konsystencja membrany pozwala na jej trzymanie, transport

i aplikację za pomocą kleszczy anatomicznych lub chirurgicznych. Przeszczep musi pozostać w podłożu transportowym do czasu implantacji, aby chronić go przed wyschnięciem. Procedura chirurgiczna i znieczulenie zależą od wykonywanej operacji. Po przygotowaniu miejsca do przeszczepu, MukoCell® można zostać przeszczepiony. [REDACTED]

[REDACTED] Strona nośna komórek znajduje się na górze, gdy półokrągłe wgłębienie znajduje się w prawej połowie górnej krawędzi. Przeszczep jest mocowany za pomocą wchłaniających szwów, takich jak 4-0 Vicryl TF. Konsystencja błony nośnej umożliwia mocowanie. Nie przewiduje się osłaniania przeszczepu. Kształtowanie cewki moczowej wykonywane jest śródoperacyjnie (analogicznie do postępowania podczas rekonstrukcji cewki moczowej skórą lub natywną błoną śluzową jamy ustnej). Pooperacyjne leczenie kontrolne jest podobne do postępowania po rekonstrukcji cewki moczowej z użyciem skóry lub błony śluzowej. W leczeniu bólu zalecana jest analgezyja. Ponadto konieczne jest leczenie antybiotykami przez okres, w którym pacjent ma założony cewnik. Stały cewnik jest zwykle usuwany 3-4 tygodnie po zabiegu rekonstrukcji cewki moczowej z użyciem MukoCell®.

Częstotliwość stosowania

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego użytku.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci – brak doświadczenia dotyczącego tej grupy wiekowej.

Przeciwwskazania

W przypadku znanej nadwrażliwości lub alergii [REDACTED] podłoża transportowego nie należy stosować MukoCell®. Produkt jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy cierpią na liszaj twardzinowy oraz u pacjentów, którzy przeszli laseroterapię lub radioterapię w okolicy cewki moczowej. Przeciwwskazaniem są również ostre infekcje obszarów okolicy cewki moczowej. Ponadto leczenie nie jest zalecane u pacjentów z poważnymi chorobami błony śluzowej jamy ustnej, np. po przebytych leczeniu nowotworowym i/lub radioterapii, ze stwierdzonym liszajem płaskim, chorobami autoimmunologicznymi obejmującymi błonę śluzową jamy ustnej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

MukoCell® jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego. Podobnie jak w przypadku wszystkich procedur chirurgicznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z obniżoną odpornością (np. długotrwała terapia sterydowa lub stosowanie leków przeciwzakrzepowych) lub pacjentów z klinicznie istotnymi schorzeniami (np. cukrzyca lub ciężkie nadciśnienie). Lekarze stosujący MukoCell® muszą być zaznajomieni z jego obsługą i wytycznymi oraz odpowiednio przeszkoleni.

Choroby metaboliczne, które upośledzają gojenie się ran, takie jak cukrzyca, mogą prowadzić do nieprawidłowego gojenia się przeszczepu. Podłoże transportowe może być przenoszone w niewielkich ilościach podczas przeszczepu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wielokrotne stosowanie MukoCell® jest zatem możliwe tylko wtedy, gdy nie są znane żadne alergie na składniki MukoCell® i nie zaobserwowano żadnych miejscowych ani ogólnoustrojowych reakcji alergicznych podczas pierwszej aplikacji. Jeśli przed pobraniem krwi pacjent otrzymał płynoterapię z użyciem krystaloidów lub koloidów lub terapię z użyciem substancji immunosupresyjnych, lekarz prowadzący musi poinformować o tym MukoCell GmbH, odnotowując ten fakt na zamówieniu produkcyjnym i w raporcie pobrania.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i/lub innymi środkami

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. [REDACTED]

[REDACTED]

Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią

Wskazanie do stosowanie produktu MukoCell® jest ograniczone do pacjentów płci męskiej w wieku 18 lat. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania MukoCell® u pacjentek w okresie ciąży i karmienia piersią.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie został zbadany.

Działania niepożądane

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Zwężenie cewki moczowej jest chorobą podatną na nawroty. Pod tym względem plastyczna rekonstrukcja cewki moczowej z użyciem MukoCell® nie daje gwarancji, że pręcej czy później nie pojawi się nowe zwężenie, co można zaobserwować również po zastosowaniu innych przeszczepów.

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

Przedawkowanie

Przedawkowanie nie było dotychczas zgłaszane i wydaje się mało prawdopodobne.

Właściwości farmakologiczne

Właściwości farmakodynamiczne

[REDACTED]

Właściwości farmakokinetyczne

[REDACTED]

Toksyczność

[REDACTED]

Informacje dotyczące okresu przydatności

Okres przydatności wynosi 48 godzin od momentu wydania przez producenta. Produktu leczniczego nie wolno stosować po upływie terminu ważności.

Specjalne instrukcje dotyczące przechowywania

[REDACTED]

Instrukcje dotyczące używania i usuwania produktu MukoCell®

MukoCell® jest produktem pochodzenia ludzkiego. [REDACTED] (produkt leczniczy terapii zaawansowanej do stosowania zgodnie z sekcją 4b AMG). [REDACTED]

[REDACTED]

Przed implantacją pacjent i MukoCell® muszą zostać zidentyfikowani i dopasowani przy użyciu unikalnego kodu pacjenta. Przed użyciem opakowanie należy sprawdzić wzrokowo pod kątem integralności. Niewykorzystane produkty MukoCell® należy utylizować zgodnie z lokalnymi przepisami¹⁶¹.

¹⁶¹ Informacje udostępnione przez firmę MukoCell GmbH.

Załącznik 2. Wykaz kategorii rekomendacji wraz z siłą dowodów uwzględniony w wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 30. Stopnie rekomendacji i poziomy jakości dowodów naukowych wg EAU

Poziom	Interpretacja
1a	Przegląd systematyczny (z jednorodnością) badań z randomizacją
1b	Pojedyncze badanie z randomizacją (z wąskim przedziałem ufności)
1c	Wszystkie lub żadne (gdy wszyscy pacjenci zmarli, zanim lek stał się dostępny, ale niektórzy z nich przeżyli po jego zastosowaniu; lub gdy niektórzy pacjenci zmarli, zanim lek stał się dostępny, ale żaden z nich nie zmarł po jego zastosowaniu)
2a	Przegląd systematyczny (z jednorodnością) badań kohortowych
2b	Pojedyncze badanie kohortowe (w tym badanie z randomizacją niskiej jakości; np. <80% obserwacji)
2c	Badania "wyników leczenia"; badania ekologiczne
3a	Przegląd systematyczny (z jednorodnością) badań kliniczno-kontrolnych
3b	Pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne
4	Serie przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne)
5	Opinia eksperta bez wyraźnej krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub "pierwszych zasadach"
Stopień rekomendacji	Interpretacja
A	spójne badania poziomu 1
B	spójne badania poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacje z badań poziomu 1
C	badania poziomu 4 lub ekstrapolacje z badań poziomu 2 lub 3
D	dowody poziomu 5 lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu
Siła rekomendacji	Interpretacja
Silna	Zazwyczaj wskazuje na wysoką jakość dowodów i/lub korzystny stosunek korzyści do szkód i preferencji pacjenta
Słaba	Zazwyczaj wskazuje na dostępność dowodów niższej jakości i/lub niejednoznaczny stosunek korzyści do szkód oraz niepewność lub zmienność preferencji pacjenta

Tabela 31. Stopnie rekomendacji i poziomy jakości dowodów naukowych wg AUA

Definicje poziomu dowodów			
Kategoria poziomu dowodów	Ocena pewności GRADE	Definicja	
A	Wysoka	<ul style="list-style-type: none"> Wysoka pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego efektu (dobrze przeprowadzone i wysoce uogólniające badania z randomizacją lub wyjątkowo silne badania obserwacyjne ze spójnymi wynikami) 	
B	Umiarkowana	<ul style="list-style-type: none"> Umiarkowana pewność oszacowania efektu Rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowania efektu, ale istnieje możliwość, że jest on zasadniczo inny (badania z randomizacją z pewnymi niedociągnięciami procedury lub uogólnienia lub umiarkowanie silne badania obserwacyjne ze spójnymi wynikami) 	
C	Niska	<ul style="list-style-type: none"> Zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowania efektu 	
	Bardzo niska	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu Rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego efektu (badania z randomizacją z poważnymi niedociągnięciami procedury, uogólnienia lub wyjątkowo małej próby lub badania obserwacyjne, które są niespójne, mają małe próby lub mają inne problemy, które potencjalnie utrudniają interpretację danych) 	
Siła rekomendacji			
<i>(Nomenklatura AUA łącząca typ stwierdzenia ze stopniem pewności, wielkością korzyści lub ryzyka/obciążenia oraz poziomem dowodów)</i>			
Poziom dowodów	Poziom dowodów: Stopień A (wysoka pewność)	Poziom dowodów: Stopień B (umiarkowana pewność)	Poziom dowodów: Stopień C (niska pewność)
Rekomendacja silna (znaczną korzyść lub szkodę netto)	<ul style="list-style-type: none"> Korzyści > Ryzyko/Obciążenia (lub odwrotnie) Korzyść netto (lub szkodę netto) jest znacząca Dotyczy większości pacjentów w większości okoliczności, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaufania 	<ul style="list-style-type: none"> Korzyści > Ryzyko/Obciążenia (lub odwrotnie) Korzyść netto (lub szkodę netto) jest znacząca Dotyczy większości pacjentów w większości okoliczności, ale lepsze dowody mogą zmienić zaufanie 	<ul style="list-style-type: none"> Korzyści > Ryzyko/Obciążenia (lub odwrotnie) Korzyść netto (lub szkodę netto) wydaje się znacząca Dotyczy większości pacjentów w większości okoliczności, ale lepsze dowody prawdopodobnie zmienią zaufanie (rzadko stosowane w celu wsparcia silnego zalecenia)
Rekomendacja umiarkowana (Umiarkowana korzyść lub szkodę netto)	<ul style="list-style-type: none"> Korzyści > Ryzyko/Obciążenia (lub odwrotnie) Korzyść netto (lub szkodę netto) jest umiarkowana Dotyczy większości pacjentów w większości okoliczności, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaufania 	<ul style="list-style-type: none"> Korzyści > Ryzyko/Obciążenia (lub odwrotnie) Korzyść netto (lub szkodę netto) jest umiarkowana Dotyczy większości pacjentów w większości okoliczności, ale lepsze dowody mogą zmienić zaufanie 	<ul style="list-style-type: none"> Korzyści > Ryzyko/Obciążenia (lub odwrotnie) Korzyść netto (lub szkodę netto) wydaje się umiarkowana Dotyczy większości pacjentów w większości okoliczności, ale lepsze dowody prawdopodobnie zmienią zaufanie
Rekomendacja warunkowa (korzyść lub szkodę netto porównywalne z innymi opcjami)	<ul style="list-style-type: none"> Korzyści=Ryzyko/Obciążenia Najlepsze działanie zależy od indywidualnej sytuacji pacjenta Przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaufania 	<ul style="list-style-type: none"> Korzyści=Ryzyko/Obciążenia Najlepsze działanie wydaje się zależeć od indywidualnej sytuacji pacjenta Lepsze dowody mogą zmienić zaufanie 	<ul style="list-style-type: none"> Niejasna równowaga między Korzyściami a Ryzykiem/Obciążeniami Korzyść netto (lub szkodę netto) porównywalne z innymi opcjami

Definicje poziomu dowodów			
Kategoria poziomu dowodów	Ocena pewności GRADE	Definicja	
A	Wysoka	<ul style="list-style-type: none"> Wysoka pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego efektu (dobrze przeprowadzone i wysoce uogólniające badania z randomizacją lub wyjątkowo silne badania obserwacyjne ze spójnymi wynikami) 	
B	Umiarkowana	<ul style="list-style-type: none"> Umiarkowana pewność oszacowania efektu Rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowania efektu, ale istnieje możliwość, że jest on zasadniczo inny (badania z randomizacją z pewnymi niedociągnięciami procedury lub uogólnienia lub umiarkowanie silne badania obserwacyjne ze spójnymi wynikami) 	
C	Niska	<ul style="list-style-type: none"> Zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowania efektu 	
	Bardzo niska	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu Rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego efektu (badania z randomizacją z poważnymi niedociągnięciami procedury, uogólnienia lub wyjątkowo małej próby lub badania obserwacyjne, które są niespójne, mają małe próby lub mają inne problemy, które potencjalnie utrudniają interpretację danych) 	
Siła rekomendacji			
<i>(Nomenklatura AUA łącząca typ stwierdzenia ze stopniem pewności, wielkością korzyści lub ryzyka/obciążenia oraz poziomem dowodów)</i>			
Poziom dowodów	Poziom dowodów: Stopień A (wysoka pewność)	Poziom dowodów: Stopień B (umiarkowana pewność)	Poziom dowodów: Stopień C (niska pewność)
			<ul style="list-style-type: none"> Strategie alternatywne mogą być równie rozsądne Lepsze dowody prawdopodobnie zmieniają zaufanie
Zasada kliniczna	Stwierdzenie dotyczące elementu opieki klinicznej, które jest powszechnie uzgodnione przez urologów lub innych klinicystów, na poparcie którego mogą istnieć dowody w literaturze medycznej lub nie		
Opinia eksperta	Oświadczenie uzyskane w drodze konsensusu Panelu, oparte na wyszkoleniu klinicznym, doświadczeniu, wiedzy i osądzie członków, na poparcie którego mogą istnieć dowody w literaturze medycznej lub nie		

Tabela 32. Stopnie rekomendacji i poziomy jakości dowodów naukowych wg SIU-ICUD

Poziomy dowodów	Opis
1	Metaanaliza RCT lub wysokiej jakości RCT
2	Niskiej jakości RCT lub dobrej jakości prospektywne badanie kohortowe
3	Dobrej jakości retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne lub badanie kohortowe
4	Opinia eksperta
Siła zalecenia	Opis
A	Zwykle zgodna z dowodami poziomu 1
B	Spójne dowody poziomu 2 lub 3 lub "większość dowodów" z RCT
C	Dowody poziomu 4 lub "większość dowodów" z badań poziomu 2 lub 3
D	Brak rekomendacji z powodu niewystarczających lub sprzecznych dowodów

Tabela 33. Stopnie rekomendacji i poziomy jakości dowodów naukowych wg CUA

Definicje silnych i warunkowych zaleceń		
	Zalecenie silne	Zalecenie warunkowe
Definicja	Wszystkie pożądane konsekwencje leczenia przeważają nad niepożądanymi konsekwencjami. Zalecenie jest sformułowane jako „zaleca się”(ang. <i>recommends</i>)	Pożądane konsekwencje prawdopodobnie przeważają nad niepożądanymi. Zalecenie jest sformułowane jako „sugeruje się” (ang. <i>suggests</i>)
Skutki silnych i warunkowych zaleceń		
Skutki	Zalecenie silne	Zalecenie warunkowe
Dla pacjentów	Większość osób w tej sytuacji chciałaby zalecanego sposobu postępowania, a tylko niewielka część nie Formalne pomoce decyzyjne prawdopodobnie nie będą potrzebne, aby pomóc osobom w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich wartościami i preferencjami	Większość osób w tej sytuacji chciałaby sugerowanego sposobu postępowania, ale wiele osób nie
Dla klinicystów	Większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania Przestrzeganie tego zalecenia zgodnie z wytycznymi może być wykorzystane jako kryterium jakości lub wskaźnik wydajności	Klinicyści powinni zdawać sobie sprawę, że różne decyzje będą odpowiednie dla każdego pacjenta i że klinicyści muszą pomóc każdej osobie w podjęciu decyzji zgodnej z jej wartościami i preferencjami. Pomoce decyzyjne mogą być przydatne, aby pomóc osobom w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich wartościami i preferencjami
Dla decydentów	Zalecenie może zostać przyjęte jako polityka w większości sytuacji	Kształtowanie polityki będzie wymagało szeroko zakrojonej debaty i zaangażowania różnych zainteresowanych stron
Definicje poziomu dowodów		
Ocena dowodów Grupy Roboczej GRADE	Definicja	
Wysoka pewność	Jesteśmy bardzo pewni, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego efektu	
Umiarkowana pewność	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowania efektu, ale istnieje możliwość, że jest on znacząco inny	
Niska pewność	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowania efektu	
Bardzo niska pewność	Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacząco różnił się od oszacowania efektu	

Załącznik 3. Ocena wytycznych praktyki klinicznej – AGREE II

Tabela 34. Ocena jakości wytycznych EAU 2024 przy użyciu narzędzia AGREE II

Domena III: Jakość i rzetelność procesu tworzenia wytycznych	Skala oceny							Wątpliwości przy ocenie		
	1	2	3	4	5	6	7	Brak	Pewne	Duże
Wyszukiwanie danych źródłowych przeprowadzono w sposób systematyczny										
Szczegółowo opisano kryteria doboru danych źródłowych										
Jakość (mocne i słabe strony) dowodów naukowych zostały przejrzysto opisane										
Szczegółowo opisano metody formułowania poszczególnych zaleceń										
Formułując zalecenia uwzględniono związane z nimi korzyści zdrowotne, objawy niepożądane i ryzyko										
Wytyczne są wyraźnie powiązane z danymi, na podstawie których je sformułowano										
Przed opublikowaniem, wytyczne były ocenione przez niezależnych ekspertów										
Ustalono procedurę uaktualniania wytycznych										

Tabela 35. Ocena jakości wytycznych AUA 2023 przy użyciu narzędzia AGREE II

Domena III: Jakość i rzetelność procesu tworzenia wytycznych	Skala oceny							Wątpliwości przy ocenie		
	1	2	3	4	5	6	7	Brak	Pewne	Duże
Wyszukiwanie danych źródłowych przeprowadzono w sposób systematyczny										
Szczegółowo opisano kryteria doboru danych źródłowych										
Jakość (mocne i słabe strony) dowodów naukowych zostały przejrzysto opisane										
Szczegółowo opisano metody formułowania poszczególnych zaleceń										
Formułując zalecenia uwzględniono związane z nimi korzyści zdrowotne, objawy niepożądane i ryzyko										
Wytyczne są wyraźnie powiązane z danymi, na podstawie których je sformułowano										
Przed opublikowaniem, wytyczne były ocenione przez niezależnych ekspertów										
Ustalono procedurę uaktualniania wytycznych										

Tabela 36. Ocena jakości konsensusu BAGURS 2021 przy użyciu narzędzia AGREE II

Domena III: Jakość i rzetelność procesu tworzenia wytycznych	Skala oceny							Wątpliwości przy ocenie		
	1	2	3	4	5	6	7	Brak	Pewne	Duże
Wyszukiwanie danych źródłowych przeprowadzono w sposób systematyczny										
Szczegółowo opisano kryteria doboru danych źródłowych										
Jakość (mocne i słabe strony) dowodów naukowych zostały przejrzysto opisane										

Szczegółowo opisano metody formułowania poszczególnych zaleceń										
Formułując zalecenia uwzględniono związane z nimi korzyści zdrowotne, objawy niepożądane i ryzyko										
Wytyczne są wyraźnie powiązane z danymi, na podstawie których je sformułowano										
Przed opublikowaniem, wytyczne były ocenione przez niezależnych ekspertów										
Ustalono procedurę uaktualniania wytycznych										

Tabela 37. Ocena jakości wytycznych CUA 2020 przy użyciu narzędzia AGREE II

Domena III: Jakość i rzetelność procesu tworzenia wytycznych	Skala oceny							Wątpliwości przy ocenie		
	1	2	3	4	5	6	7	Brak	Pewne	Duże
Wyszukiwanie danych źródłowych przeprowadzono w sposób systematyczny										
Szczegółowo opisano kryteria doboru danych źródłowych										
Jakość (mocne i słabe strony) dowodów naukowych zostały przejrzysto opisane										
Szczegółowo opisano metody formułowania poszczególnych zaleceń										
Formułując zalecenia uwzględniono związane z nimi korzyści zdrowotne, objawy niepożądane i ryzyko										
Wytyczne są wyraźnie powiązane z danymi, na podstawie których je sformułowano										
Przed opublikowaniem, wytyczne były ocenione przez niezależnych ekspertów										
Ustalono procedurę uaktualniania wytycznych										

Tabela 38. Ocena jakości międzynarodowej konsultacji SIU-ICUD 2010 przy użyciu narzędzia AGREE II

Domena III: Jakość i rzetelność procesu tworzenia wytycznych	Skala oceny							Wątpliwości przy ocenie		
	1	2	3	4	5	6	7	Brak	Pewne	Duże
Wyszukiwanie danych źródłowych przeprowadzono w sposób systematyczny										
Szczegółowo opisano kryteria doboru danych źródłowych										
Jakość (mocne i słabe strony) dowodów naukowych zostały przejrzysto opisane										
Szczegółowo opisano metody formułowania poszczególnych zaleceń										
Formułując zalecenia uwzględniono związane z nimi korzyści zdrowotne, objawy niepożądane i ryzyko										
Wytyczne są wyraźnie powiązane z danymi, na podstawie których je sformułowano										
Przed opublikowaniem, wytyczne były ocenione przez niezależnych ekspertów										
Ustalono procedurę uaktualniania wytycznych										

Załącznik 4. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 39. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE *via* PubMed (data wyszukiwania 12.03.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Urethral Stricture/	5702
2	urethral stricture.mp. or exp Urethral Stricture/	7454
3	"urethral stricture".ab,kw,ti.	3937
4	"urethral strictures".ab,kw,ti.	2227
5	"urethral stenosis".ab,kw,ti.	731
6	"urethral stenoses".ab,kw,ti.	60
7	"urethral narrowing".ab,kw,ti.	46
8	"urethral contracture".ab,kw,ti.	2
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	8263
10	MukoCell.mp.	6
11	Tissue Engineering/	45919
12	"tissue-engineering".ab,kw,ti.	58006
13	"tissue-engineered".ab,kw,ti.	10144
14	"tissue therapy".ab,kw,ti.	1156
15	"tissue therapies".ab,kw,ti.	74
16	"tissue transplantation".ab,kw,ti.	2157
17	"tissue transplant".ab,kw,ti.	259
18	"tissue graft".ab,kw,ti.	1974
19	"tissue-engineered oral mucosa graft".ab,kw,ti.	6
20	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	83487
21	9 and 20	135
22	Animals/ not (Animals/ and Humans/)	5178144
23	21 not 22	112

Tabela 40. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE *via* Ovid (data wyszukiwania 17.04.2024)

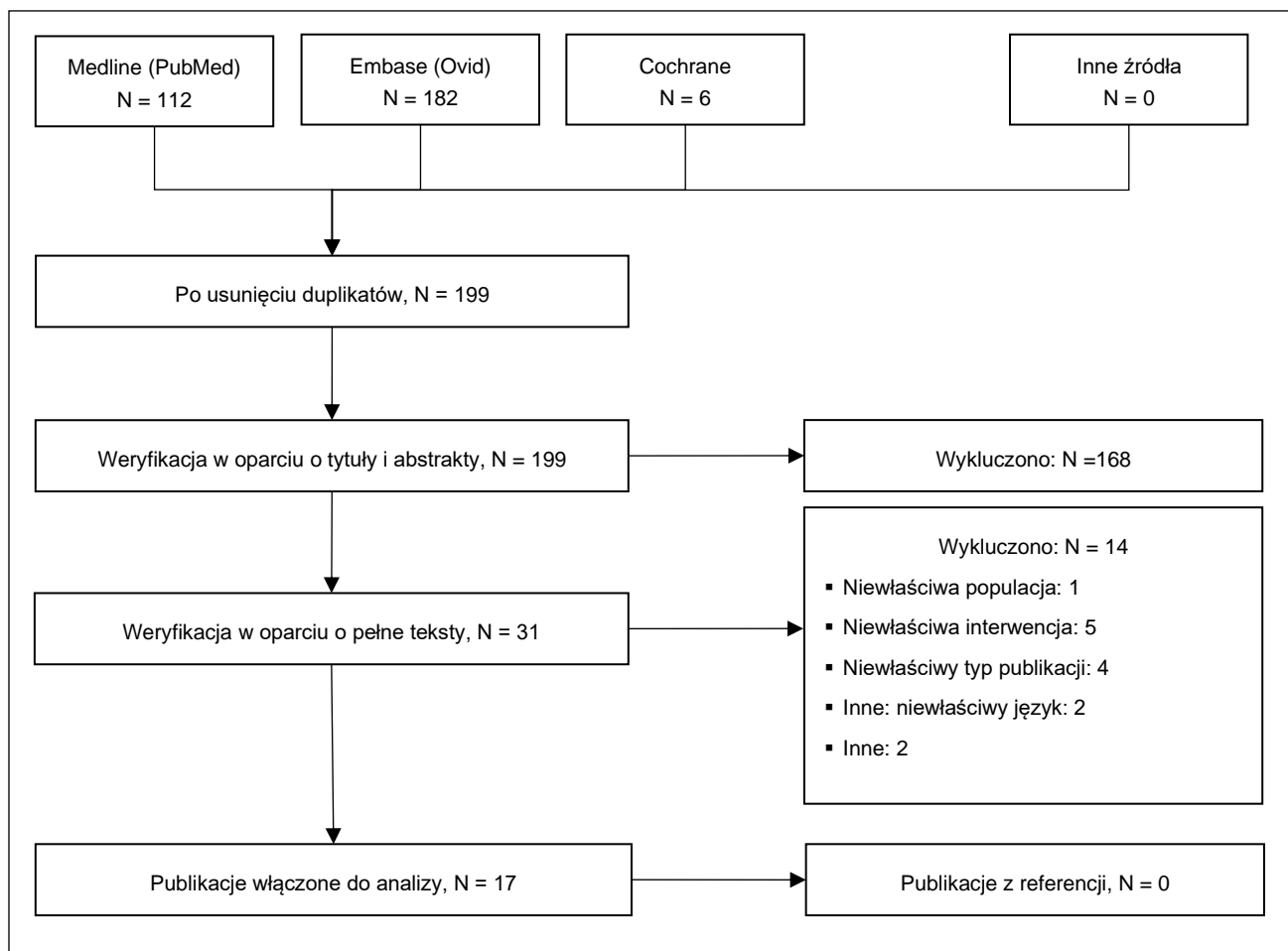
Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp urethra stenosis/	6423
2	urethral stricture.mp. or exp urethra stenosis/	9938
3	"urethral stricture".ab,kw,ti.	6295
4	"urethral strictures".ab,kw,ti.	3432
5	"urethral stenosis".ab,kw,ti.	942
6	"urethral stenoses".ab,kw,ti.	57
7	"urethral narrowing".ab,kw,ti.	51
8	"urethral contracture".ab,kw,ti.	2
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	11277
10	MukoCell.mp.	26
11	exp tissue engineering/	68432
12	"tissue-engineering".ab,kw,ti.	71756
13	"tissue-engineered".ab,kw,ti.	13631
14	"tissue therapy".ab,kw,ti.	303
15	"tissue therapies".ab,kw,ti.	91
16	"tissue transplantation".ab,kw,ti.	2555
17	"tissue transplant".ab,kw,ti.	338

18	"tissue graft".ab,kw,ti.	2007
19	"tissue-engineered oral mucosa graft".ab,kw,ti.	23
20	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	100198
21	9 and 20	226
22	(animal\$ not human\$).sh,hw.	4057961
23	21 not 22	182

Tabela 41. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 17.04.2024.

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Urethral Stricture] explode all trees	188
2	("urethral stricture"):ti,ab,kw	621
3	("urethral stenosis"):ti,ab,kw	36
4	("urethral stenoses"):ti,ab,kw	2
5	("urethral narrowing"):ti,ab,kw	1
6	("urethral contracture"):ti,ab,kw	0
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	647
8	(MukoCell):ti,ab,kw	1
9	MeSH descriptor: [Tissue Engineering] explode all trees	77
10	("tissue engineering"):ti,ab,kw	386
11	("tissue-engineered"):ti,ab,kw	386
12	("tissue therapy"):ti,ab,kw	265
13	("tissue therapies"):ti,ab,kw	265
14	("tissue transplantation"):ti,ab,kw	450
15	("tissue transplant"):ti,ab,kw	450
16	("tissue graft"):ti,ab,kw	1170
17	(tissue-engineered oral mucosa graft):ti,ab,kw	6
18	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	2034
19	#7 and #18	6

Załącznik 5. Diagram selekcji badań pierwotnych i wtórnych



Załącznik 6. Strategie wyszukiwania badań ekonomicznych

Tabela 42. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 26.04.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	"mukocell".ab,kw,ti.	6

Tabela 43. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 26.04.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	"mukocell".ab,kw,ti.	24

Tabela 44. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 26.04.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	(mukocell):ti,ab,kw	1

Tabela 45. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (data wyszukiwania 26.04.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	mukocell	0

Dodatkowo przeszukano bazę:

- Rejestr analiz kosztów-efektywności CEAR (ang. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*) CEA Registry - Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (cear.tuftsmedicalcenter.org/):
- Słowa kluczowe: MukoCell

Liczba wyników: 0 (data wyszukiwania 26.04.2024).

Załącznik 7. Diagram selekcji badań ekonomicznych

