Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2024 z dnia 3 czerwca 2024 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej leczenia operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell" jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej dotyczącego leczenia operacyjnego cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell jako świadczenia gwarantowanego. Przeszczep MukoCell® jest produktem należącym do grupy ATMP, do kategorii produktów leczniczych inżynierii tkankowej.

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. Zwężenia cewki moczowej charakteryzują się dużą częstością nawrotów, szczególnie w przypadku leczenia nieoperacyjnego. W kontekście postępowania terapeutycznego istotne znaczenie ma klasyfikacja zwężenia cewki moczowej, która jest dokonywana na podstawie lokalizacji zwężenia. 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 uretrostomii kroczowej, 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.

<u>Dowody naukowe</u>

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 ponadto wskazują, że 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 śluzową 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).

Europejskie wytyczne, w przypadku długich zwężeń niekwalifikujących się do EPA (uretroplastyka zespoleniowa (ang. excision and primary anastomosis)), 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).

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 okrężnicy 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).

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.

Odnaleziono wyłącznie jedno badanie obserwacyjne dotyczące zastosowania MukoCell® z grupą kontrolną, pozostałe badania to serie przypadków na niewielkiej populacji. Analizowany materiał dowodowy ogranicza wyciąganie wniosków na populację generalną. Aktualnie prowadzone jest wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją III fazy, na podstawie którego producent MukoCell® będzie ubiegał się o centralne dopuszczenie do obrotu na terenie UE. Jest to aktualnie jedyne badanie randomizowane dotyczące ocenianej technologii MukoCell®.

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 badanu 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).;*
- *z 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®.

Nawrót zwężenia cewki wystąpił u 8,4% – 20% pacjentów, w zależności od badania. Autorzy abstraktów konferencyjnych wskazywali, że wyniki badań są obiecujące/zadowalające zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa, jednakże wskazywano, że niezbędne są badania wysokiej jakości z grupą kontrolną, na większej populacji i w dłuższym horyzoncie czasowym. Ponadto odnaleziono dwa przeglądy systematyczne (Barbagli 2020, Pastorek 2021), których wyniki są zbliżone z odnalezionymi badaniami pierwotnymi.

<u>Problem ekonomiczny</u>

Brak analiz kosztowych terapii produktem MukoCell®, a 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.

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 (co mogłoby mieć istotny wpływ na wynik analizy z uwagi na raportowane w danych literaturowych zmniejszenie liczby powikłań w leczeniu z wykorzystaniem MukoCell® w porównaniu z obecnie stosowanymi metodami obejmującymi przeszczep, w szczególności w obrębie jamy ustnej).

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 sprawozdano 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).

W wariancie maksymalnym roczne koszty refundacji mogłyby wynosić nawet kilkadziesiąt milionów złotych.

<u>Główne argumenty decyzji:</u>

- *brak opublikowanych badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa MukoCell® w porównaniu do innych dostępnych terapii;*
- *polskie prawo nie dopuszcza do stosowania produktu ATMP wytworzonego poza granicami kraju;*
- *aktualne wytyczne postępowania zalecają stosowanie produktów typu MukoCell® wyłącznie w ramach badań klinicznych;*
- *MukoCell® jest produktem leczniczym aktualnie zarejestrowanym i dostępnym tylko i wyłącznie w Niemczech na zasadzie wyjątku szpitalnego (ATMP-HE) od 2013 r.;*
- *podmiot odpowiedzialny dla ocenianego produktu leczniczego dopiero planuje uzyskać dopuszczenie do obrotu produktem na terenie Unii Europejskiej (w procedurze centralnej przed EMA).*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania Nr: WS.420.3.2024 „Leczenie operacyjne cewki moczowej z zastosowaniem przeszczepu MukoCell®"; data ukończenia: 23 maja 2024 r.