

Rekomendacja nr 213/2014

z dnia 8 września 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zakwalifikowania świadczenia: „Neuromodulacja krzyżowa w leczeniu zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych”, jako świadczenia gwarantowanego, w zakresie leczenia szpitalnego

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Neuromodulacja krzyżowa w leczeniu zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych”, jako świadczenia gwarantowanego, w zakresie leczenia szpitalnego, we wskazaniach proponowanych w Karcie Problemu Zdrowotnego.

Jednocześnie **Prezes Agencji rekomenduje** zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Neuromodulacja krzyżowa w leczeniu zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych”, jako świadczenia gwarantowanego, w zakresie leczenia szpitalnego, w zmodyfikowanym zakresie wskazań obejmujących leczenie: nadreaktywności pęcherza moczowego oraz niedoczynności mięśnia wypieracza u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci badań umiarkowanej jakości wskazują na użyteczność neuromodulacji krzyżowej jako opcji terapeutycznej w leczeniu zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych. Według dostępnego piśmiennictwa główne zastosowanie neuromodulacji krzyżowej dotyczy leczenia niedoczynności mięśnia wypieracza oraz nadreaktywności pęcherza moczowego w przypadkach niepowodzenia farmakoterapii pierwszego i drugiego rzutu. W badaniach wykazano, że zastosowanie tej metody leczenia przynosi istotną statystycznie poprawę w zakresie parametrów mikcyjnych, w tym pod względem liczby epizodów nietrzymania moczu na dzień, nasilenia nietrzymania moczu, jak również zużycia materiałów absorpcyjnych, a także przyczynia się do poprawy w zakresie jakości życia pacjentów.

Wnioskowana technologia jest zalecana w wyżej wymienionych wskazaniach (niedoczynność mięśnia wypieracza oraz nadreaktywność pęcherza moczowego po niepowodzeniu terapii standardowej) przez polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne. Również odnalezione rekomendacje refundacyjne odnoszą się pozytywnie do zawężonych wskazań.

Natomiast zastosowanie neuromodulacji krzyżowej w leczeniu zespołu bolesnej miednicy nie jest poparte danymi naukowymi wysokiej jakości, opiera się przede wszystkim na analizach

retrospektywnych, nie jest też zalecane w najnowszych wytycznych leczenia zaburzeń oddawania moczu opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne, jak również jest kwestionowane przez jednego z ekspertów praktyki klinicznej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy przygotowania rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Neuromodulacja krzyżowa w leczeniu zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych”, jako świadczenia gwarantowanego, w zakresie leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31c Ustawy o świadczeniach (...).

W załączonej do zlecenia Karcie Problemu Zdrowotnego wymieniono jako główne zaburzenia czynnościowe mikcji: nadreaktywność pęcherza moczowego, niedoczynność wypieracza, zespół bolesnej miednicy (zapalenie śródmięższowe pęcherza).

Wobec wątpliwości dotyczących docelowych wskazań dla zastosowania ocenianej procedury, Agencja wystąpiła do MZ z prośbą ich doprecyzowanie. W odpowiedzi Ministerstwo Zdrowia powołało się na opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, który jako wskazania do stosowania neuromodulacji wskazał: nadreaktywność pęcherza oraz zaleganie moczu w konsekwencji niedoczynności wypieracza.

Problem zdrowotny

Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych to wszelkie odstępstwa od fizjologicznego procesu mikcji. Dzieli się je na zaburzenia w fazie napełniania oraz zaburzenia w fazie opróżniania pęcherza moczowego dot. patologii w obrębie pęcherza moczowego (wypieracza) oraz w obrębie okolicy podpęcherzowej (cewki moczowej).

Liczne badania międzynarodowe wskazują na występowanie pęcherza nadreaktywnego u około 16% społeczeństwa, zapadalność w Polsce to ok. 10-15 tys./rok.

Celem terapii w przypadku neurogennej dysfunkcji pęcherza jest poprawa zaburzonych funkcji dolnych dróg moczowych, jak np. zwiększenie przerw między mikcjami, całkowite opróżnianie pęcherza czy redukcja nietrzymania moczu. Kolejnymi założeniami jest zapobieganie wystąpieniu powikłań dotyczących układu moczowego oraz ogólnoustrojowych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Neuromodulacja krzyżowa polega na stałym pobudzaniu impulsami elektrycznymi korzeni grzbietowych nerwów (S3) za pośrednictwem elektrod wprowadzanych do otworów krzyżowych grzbietowych. Mechanizm działania elektrostymulacji rdzenia kręgowego nie jest całkowicie poznany. Stymulator oddziałuje na czynność dna miednicy. Wiadomo, że urządzenie pozwala leczyć zaburzenia mikcji, w tym rzadkie przypadki zatrzymania moczu u kobiet spowodowane dysfunkcją zwieraczy cewki moczowej i mięśni dna miednicy. Neuromodulacja na poziomie krzyżowym przerywa impulsację eferentną, skierowaną do mięśni dna miednicy i zwieracza zewnętrznego cewki moczowej. Niektóre prace wskazują jednak, że poprawa funkcji mikcji może być powodowana oddziaływaniem na kurczliwość wypieracza, a nie zmniejszeniem czynnościowej przeszkody podpęcherzowej. Obecnie istnieje pogląd, że pień mózgu również podlega neuromodulacji.

System InterStim® do neuromodulacji krzyżowej składa się z: neurostymulatora wszczepianego pod skórę; elektrody przenoszącej impulsy elektryczne umieszczonej w okolicy nerwów krzyżowych; programatora umożliwiającego dostosowanie parametrów stymulacji oraz włączenie/wyłączenie systemu; kabla przedłużającego, który łączy elektrodę z neurostymulatorem.

Urządzenie InterStim jest wskazane w leczeniu przewlekłych, trudnych (czynnościowych) schorzeń miednicy oraz dolnych dróg moczowych i układu pokarmowego takich jak zastój moczu oraz objawy nadreaktywności pęcherza, przy braku odpowiedzi lub nietolerancji na standardowe leczenie.

Procedura implantacji InterStim składa się z dwóch etapów:

- faza testowa - w której wprowadza się elektrodę pod skórę, a następnie podłącza się ją do zewnętrznego stymulatora noszonego na pasku i dokonuje się obserwacji skuteczności terapii w codziennym życiu pacjenta.
- faza implantacji na stałe - po uzyskaniu dobrych rezultatów pierwszej fazy, definiowanych jako poprawa parametrów mikcyjnych o co najmniej 50%, dokonuje się stałej implementacji elektrody oraz stymulatora w górnej części pośladka, a lekarz programuje parametry jego pracy. Fazę wszczepienia przeprowadza się podczas zabiegu chirurgicznego zazwyczaj w znieczuleniu miejscowym.

Istnieją dwie możliwości implantacji systemu InterStim:

- metoda jednostopniowa – wszczepia się elektrodę tymczasową, usuwaną po zakończeniu testu (ang. *Peripheral Nerve Evaluation*, PNE) i obserwuje się pacjenta przez 4-7 dni. Po osiągnięciu pozytywnych wyników wszczepiana jest elektroda stała oraz neurostymulator;
- metoda dwustopniowa - już na etapie fazy testowej wszczepia się elektrodę trwałą (tzw. ząbkowaną, ang. *tined lead*), która pozostaje w ciele pacjenta (ang. *First Stage Lead Implantation*). Elektroda ta pozwala na lepsze umiejscowienie w punkcie docelowym oraz zmniejszenie inwazyjności zabiegu. Okres obserwacji wynosi kilka tygodni. Po otrzymaniu pozytywnych wyników wszczepiany jest podskórnie jedynie neuromodulator w górnej części pośladka.

Alternatywna technologia medyczna

Jako komparatory w populacji pacjentów z „mokrym” pęcherzem nadczynnym (nadreaktywnym) – OAB (ang. *overactive bladder*) wybrano standardową farmakoterapię (solifenacyna, tolterodyna). Obecnie są to jedyne refundowane świadczenia opieki zdrowotnej dostępne w analizowanym wskazaniu, mogące stanowić komparator dla neuromodulacji krzyżowej. Jednocześnie są to interwencje rekomendowane przez światowe wytyczne oraz ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Refundowana w Polsce augmentacja pęcherza moczowego, zgodnie z wytycznymi oraz opiniami ekspertów, powinna być stosowana w kolejnej linii leczenia i tylko u wybranych pacjentów. W związku, z czym, została uwzględniona w analizie ekonomicznej po niepowodzeniu zabiegu neuromodulacji krzyżowej.

Z uwagi na brak refundacji ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu toksyny botulinowej (BoNTA), nie została ona uwzględniona jako komparator.

Jedynym komparatorem dla neuromodulacji krzyżowej w populacji pacjentów z zaleganiem moczu (UR) jest samocewnikowanie.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej włączono 6 badań klinicznych. Cztery badania oceniały skuteczność kliniczną urządzenia do neuromodulacji krzyżowej (InterStim/Intrel II) w grupie pacjentów dorosłych cierpiących z powodu OAB „mokrego” (Siegel 2014, Weil 2000, Schmidt 1999) lub z powodu zalegania moczu (Jonas 2001) o podłożu idiopatycznym, zaś dwa badania RCT dotyczyły tego rodzaju zaburzeń w populacji dziecięcej o podłożu neurologicznym (Haddad 2010, Guys 2004). Wyniki skuteczności SNM dla dorosłych pacjentów z zaburzeniami dolnych dróg moczowych o podłożu neurogennym dostępne są jedynie w postaci kohortowych badań prospektywnych, retrospektywnych serii przypadków lub opisów przypadków, brak jest badań RCT.

Na podstawie odnalezionych 4 badań RCT wykazano wyższą skuteczność urządzenia do neuromodulacji krzyżowej w porównaniu do terapii standardowej w populacji pacjentów dorosłych z opornym na postępowanie standardowe OAB „mokrym” oraz zaleganiem moczu o podłożu idiopatycznym w 6 miesiącu obserwacji. Dla OAB „mokrego” wykazano istotnie statystyczną poprawę parametrów mikcyjnych tj.: liczba epizodów nietrzymania moczu na dzień, liczba ciężkich epizodów nietrzymania moczu, nasilenie nietrzymania moczu, zużycie materiałów absorpcyjnych (Weil 2000,

Schmidt 1999) oraz całkowita lub częściowa redukcja liczby/częstości parć nagłych (Siegel 2014). Ponadto zaobserwowano poprawę jakości życia pacjentów w skali SF-36 z OAB „mokrym” w domenach związanych z funkcjonowaniem fizycznym, ogólnym samopoczuciem, witalnością oraz ograniczeniami w pełnieniu ról wynikającymi z problemów emocjonalnych w 6 miesiącu obserwacji. Natomiast dla populacji pacjentów z zaleganiem moczu zastosowanie stymulacji nerwów krzyżowych (SNM) powoduje istotne zwiększenia liczby oraz objętości mikcji, co powoduje zmniejszenie liczby cewnikowań oraz objętości cewnikowanego moczu (Jonas 2001). W dokumencie Clinical Summary odnaleziono informację dotyczącą grupy pacjentów z UR, dla której osiągnięto istotną poprawę jakości życia w skali SF-36 w zakresie dolegliwości bólowych.

Dwa badania RCT odnoszące się do zaburzeń urologicznych o podłożu neurogennym w populacji pediatrycznej wskazują, że neuromodulacja krzyżowa ma korzystny wpływ w leczeniu pęcherza neurogennego powstałego w wyniku wad wrodzonych w porównaniu do konwencjonalnego leczenia. Jednak wyniki dot. parametrów urodynamicznych nie wykazują istotnej różnicy, zaobserwowano jedynie istotny wzrost wysokości ciśnienia śródpecherzowego ($p < 0,05$) w 3, 6, 9 oraz 12 miesiącu w grupie SNM (Guys 2004). Wykazano, że SNM jest skuteczna i powinna być rozważana jako alternatywna opcja, która może spowodować odroczenie nieodwracalnej operacji. Uzyskano istotnie wyższą odpowiedź kliniczną dot. nietrzymania moczu: 81% przy włączonym urządzeniu do SNM vs 24% przy wyłączonym urządzeniu, $p = 0,001$. (Haddad 2010).

Skuteczność praktyczna

W badaniu porejestracyjnym (Kerrebroeck 2007) wykazano, że sukces kliniczny obserwowano u około 50% chorych z OAB „mokrym” po pierwszym roku terapii, a ich odsetek wzrastał z upływem czasu i wynosił w zależności od analizowanego parametru od 58% do 68% po upływie 5 lat. Sukces kliniczny w zakresie leczenia UR odnotowano u 68% chorych po pierwszym roku terapii, utrzymywał się on na zbliżonym poziomie w ciągu 5 lat trwania badania i wynosił 58% - 71% w zależności od analizowanego parametru.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii SNM były: ból w miejscu implantacji, migracja elektrody, ból nogi, infekcja oraz zbyt silna / nieprzyjemna stymulacja.

W badaniach rejestracyjnych oceniających starszy typ urządzenia oraz technikę implantacji, roczne ryzyko wystąpienia bólu w miejscu wszczepienia neurostymulatora oszacowano na 15,3%, bólu w miejscu implantacji elektrody na 5,4%, prawdopodobnej migracji elektrody na 8,4%, nowego bólu na 9,0%, infekcji na 6,1%, natomiast doznania zbyt silnej / nieprzyjemnej stymulacji na 5,5%. Spośród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali SNM, 33% wymagało interwencji chirurgicznej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych głównie z powodu bólu w miejscu wszczepienia neurostymulatora oraz podejrzenia migracji elektrody.

W badaniu (Siegel 2014) przeprowadzonym z zastosowaniem nowszego systemu oraz minimalnie inwazyjnego podejścia do implantacji – ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych powiązanych z SNM wyniosło odpowiednio: niepożądana zmiana parametrów stymulacji (10,2%), ból w miejscu implantacji (8,5%), migracja lub rozłączenie elektrody (3,4%) oraz infekcje w miejscu implantacji (3,4%). Zdarzenia niepożądane powiązane z SNM wystąpiły ogółem u 30,5% pacjentów, którzy mieli wszczepioną elektrodę, a powiązane z terapią standardową odnotowano u 27,3% pacjentów z grupy kontrolnej. Można zaobserwować spadek częstości przeprowadzenia interwencji chirurgicznej, ponieważ jedynie u 2 pacjentów (3,9%) wystąpiła taka konieczność, spowodowana prawdopodobnie przeprowadzaniem 2-stopniowej implantacji oraz wprowadzeniem elektrody ząbkowanej.

Bezpieczeństwo dot. pediatrycznej populacji o podłożu neurogennym jest akceptowalne, choć ograniczeniem jest mała liczba pacjentów uczestniczących w badaniach. Ogólny stopień powikłań prowadzących do opuszczenia badania wyniósł 18% (6/33 pacjentów) w badaniu Haddad 2010, a ból w miejscu implantacji urządzenia lub elektrody nie był raportowany podczas badania, inaczej niż w populacji dorosłej (Guys 2004).

postacią pęcherza nadreaktywnego (OAB) oraz zaleganiem moczu (UR) rekomendowana jest przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU 2013).

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w dysfunkcjach dolnych dróg moczowych o podłożu nieneurogennym, wydanych przez European Association of Urology (EAU 2014), American Urological Association (AUA/SUFU 2014), National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2013, NICE 2010), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC 2012) oraz Zespół Ekspertów Polskich, które zalecają stosowanie neuromodulacji krzyżowej.

Ponadto, odnaleziono 2 rekomendacje dla zespołu bolesnej miednicy. W obu wytycznych wspomniano, że neuromodulacja krzyżowa może być skuteczna, chociaż założenie to poparte jest dowodami niskiej jakości.

Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących finansowania neuromodulacji krzyżowej. Cztery rekomendacje były pozytywne, przy czym rekomendacje NICE, z których najnowsza została opublikowana w 2013 r., dotyczą leczenia idiopatycznego OAB, zaś rekomendacja francuska Haute Autorité de Santé (HAS 2010) dotyczy leczenia zaburzeń mikcji po niepowodzeniu leczenia standardowego. Piąta rekomendacja australijskiego Medical Services Advisory Committee (MSAC 2008) była pozytywna dla neuromodulacji krzyżowej w leczeniu nadczynności wypieracza oraz w zaleganiu moczu bez przeszkody podpęcherzykowej u dorosłych, którzy nie reagują na standardowe leczenie. MSAC wydał natomiast negatywną rekomendację dla wskazania zespół bolesnej miednicy/pęcherza.

Zgodnie z deklaracjami producentów/dystrybutorów wyrobów medycznych, świadczenie neuromodulacja krzyżowa jest finansowane ze środków publicznych w innych krajach w ramach:

- budżetu szpitalnego – Austria, Dania, Finlandia, Hiszpania, Holandia, Norwegia, Szwecja, Wielka Brytania i Irlandia;
- ubezpieczenia – Belgia, Szwajcaria;
- LPPR – (fr. *liste des produits et prestations remboursables*) Francja;
- DRG – (ang. *diagnosis-related group*) Niemcy, Włochy.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.08.2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-OZG-73-24012-6/JC/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia: „Neuromodulacja krzyżowa w leczeniu zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych”, jako świadczenia gwarantowanego, w zakresie leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości 266/2014 z dnia 8 września 2014 r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Neuromodulacja krzyżowa w leczeniu zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 266/2014 z dnia 8 września 2014 r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Neuromodulacja krzyżowa w leczeniu zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych” jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport Nr: AOTM-OT-430-3/2014. Neuromodulacja krzyżowa w leczeniu zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej