



**BIODEGRADOWALNY, AKTYWNY OPATRUNEK
DIBUCELL ACTIVE®
W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, marzec-kwiecień 2020 (uzupełnienie: październik 2020)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	LEK-AM Sp z o.o. Al. Jana Pawła II 80 00-175 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU	7
STRESZCZENIE.....	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	15
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	15
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	15
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	16
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	17
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	18
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	21
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	22
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	22
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	25
2.9. SYNTEZA DANYCH	26
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	29
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	34
4.1. WSTĘP	34
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	35
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ	37
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE® W PORÓWNANIU DO OPATRUNKU BIATAIN AG® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ	38
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE® W PORÓWNANIU DO OPATRUNKU BIATAIN AG® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ	44
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE® W PORÓWNANIU DO OPATRUNKU BIATAIN AG® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ	62
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE® W PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW	66
5.2.1. OCENA EFEKTYWNOŚCI OPATRUNKU SUPRASORB C® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ	66
5.2.2. OCENA EFEKTYWNOŚCI OPATRUNKU FIBRACOL PLUS® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ.....	71
5.2.3. OCENA EFEKTYWNOŚCI OPATRUNKU SORBALGON® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ.....	73
5.2.4. ZESTAWIENIE EFEKTÓW KLINICZNYCH OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE® ORAZ KOMPparatorÓW W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ	75
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	81
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE®	82
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	87
9. DYSKUSJA.....	88
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	103
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	106
12. BIBLIOGRAFIA.....	109
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW	118
14. ANEKS	121
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	121
14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	121

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH	125
14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)	127
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	132
14.3. CHARAKTERYSTYKA WYROBU MEDYCZNEGO	133
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	134
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	150
14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	156
14.7. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	157
14.8. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE	161
14.9. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	162
14.10. TABELY POMOCNICZE	163
14.11. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU.....	166
14.12. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU.....	169

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
A1, A2, A3...A9	Poszczególne wizyty aktywne, które odbywali pacjenci w ramach badania ULCERUS 1/2014
ABI/ABPI	ang. <i>Ankle-brachial (pressure) index</i> ; Wskaźnik ciśnienia kostka-ramię
AK	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DBC	ang. <i>Dibutyrylchitin</i> ; Dibutyrylochityna
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FU	Wizyta "follow-up", którą odbywali pacjenci w badaniu ULCERUS 1/2014 w ramach dodatkowego okresu obserwacji
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention to Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mITT	ang. <i>modified Intention To Treat</i> ; Zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MMP-2	ang. <i>Matrix metalloproteinase-2</i> ; Metaloproteinaza macierzy pozakomórkowej -2
MMP-9	ang. <i>Matrix metalloproteinase-2</i> ; Metaloproteinaza macierzy pozakomórkowej -2
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed To Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed To Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PP	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza wyników w grupach zgodnie z protokołem badania
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> ; Komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytuczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
S1, S2	Wizyty skriningowe, które odbywali pacjenci w ramach badania ULCERUS 1/2014 przed rozpoczęciem stosowania przydzielonych interwencji
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
TcPO ₂	ang. <i>Transcutaneous oxygen pressure</i> ; Przeziłkowe ciśnienie parcjalne tlenu
TIMP-1	ang. <i>Metalloproteinase inhibitor 1</i> ; Inhibitor metallopeptydazy -1
TIMP-2	ang. <i>Metalloproteinase inhibitor 2</i> ; Inhibitor metallopeptydazy -2
ULCERUS 1/2014	Akronim randomizowanego badania dotyczącego porównania opatrunku DibuCell Active® + Biatain Ag® vs Biatain Ag®, w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual analogue scale</i> ; Wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [85]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY KLINICZNEJ:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalnego, aktywnego opatrunku) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

METODY:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [82], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [84] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [85],
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją) oraz skali NICE (badania jednoramienne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, stanowisk ekspertów, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce, za adekwatne komparatory dla DibuCell Active® w analizowanym wskazaniu uznano opatrunki Suprasorb C®; Sorbalgon®, Fibracol Plus® oraz Medisorb H®.

BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY KLINICZNEJ:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie ULCERUS 1/2014 [1]-[4], oceniające efekty stosowania opatrunku DibuCell Active® [wcześniejsza nazwa CeltherAct] wraz z opatrunkiem Biatain Ag® w bezpośrednim porównaniu z opatrunkiem Biatain Ag®, przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji;
- 3 badania o niższej wiarygodności, obserwacyjne, jednoramienne: Szkiller i wsp. 2019 [5], Chilarski i wsp. 2007 [6], Chilarski i wsp. 2004 [7];
- 2 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: ulotkę dla pacjenta wraz z instrukcją aplikacji, dołączoną do wyrobu medycznego DibuCell Active® [8] oraz dokument dotyczący oceny klinicznej wyrobu medycznego DibuCell Active® [Celther Act] z 2017 roku [9], otrzymany od Zamawiającego.

WYNIKI:

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania opatrunku DibuCell Active + Biatain Ag® w bezpośrednim porównaniu do samego opatrunku Biatain Ag®

Randomizowane, wielośrodkowe, pojedynczo zaślepione badanie kliniczne o akronimie ULCERUS 1/2014 [1]-[4], dotyczyło efektów stosowania opatrunku DibuCell Active® [wcześniejsza nazwa CeltherAct] wraz z opatrunkiem Biatain Ag® w bezpośrednim porównaniu z opatrunkiem Biatain Ag®. Pomimo porównania z nieodpowiednim komparatorem, badanie to

włączono do analizy, ponieważ stanowiło jedyne dane dla wnioskowanej interwencji, z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.

Analizowaną populację w badaniu ULCERUS 1/2014 stanowili pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego o powierzchni od 5-50 cm², zlokalizowanymi w obrębie podudzia kończyny dolnej, utrzymującymi się od 6 do 46 tygodni, bez klinicznych cech infekcji.

Ogółem 160 pacjentów poddano randomizacji (ze stratyfikacją na podstawie powierzchni owrzodzenia: 5-25 cm² i 26-50 cm²), do:

- grupy badanej (N=80), w której stosowano aktywny, biodegradowalny opatrunek DibuCell Active® [wcześniejsza nazwa CeltherAct] wraz z opatrunkiem Biatain Ag®;
- grupy kontrolnej (N=80), w której stosowano jedynie opatrunek Biatain Ag® [1], [2].

W przypadku biodegradacji (wchłonięcia) w ranie opatrunku DibuCell Active®, dokładano nowy opatrunek z marginesem wynoszącym 0,5 cm, natomiast opatrunek Biatain Ag®, w przypadku zużycia, w zależności od ilości wysięku z rany wymieniano na nowy (nie rzadziej niż co 7 dni). Na każdej wizycie owrzodzenie przemywano 0,9% roztworem soli fizjologicznej oraz Octeniseptem. Oprócz badanych opatrunków pacjenci otrzymywali kompresjoterapię wielowarstwową jako uzupełnienie terapii – wszystkie procedury dodatkowe, którym byli poddawani pacjenci były identyczne w grupie badanej i kontrolnej [1], [2].

Planowany okres obserwacji w badaniu wynosił ok. 11 tygodni, w czasie których chory odbywał łącznie 12 wizyt: dwie wizyty skriningowe (S1 i S2), dziewięć wizyt aktywnych (A1-A9) oraz w ramach dodatkowego okresu obserwacji wizytę określaną jako „follow-up” (FU).

W analizie statystycznej, po wykluczeniu pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedno istotne naruszenie protokołu badania, uwzględniono 69 (50,4%) pacjentów z grupy badanej leczonej opatrunkiem DibuCell Active® i Biatain Ag® oraz 68 (49,6%) chorych z grupy kontrolnej leczonej opatrunkiem Biatain Ag® [1], [2].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem opatrunku DibuCell Active®+Biatain Ag® w porównaniu do samego opatrunku Biatain Ag®, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą** stałą prędkością procesu gojenia się owrzodzenia w subpopulacji osób z ciśnieniem tętniczym w normie;
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym/-a:**
 - [REDACTED] ob z nadciśnieniem;
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:**
 - stałej prędkości gojenia się owrzodzenia w populacji ogólnej;
 - % zmiany pola powierzchni owrzodzenia pomiędzy wizytami A1-A9 w badaniu;
 - prawdopodobieństwa całkowitego wygojenia owrzodzenia;



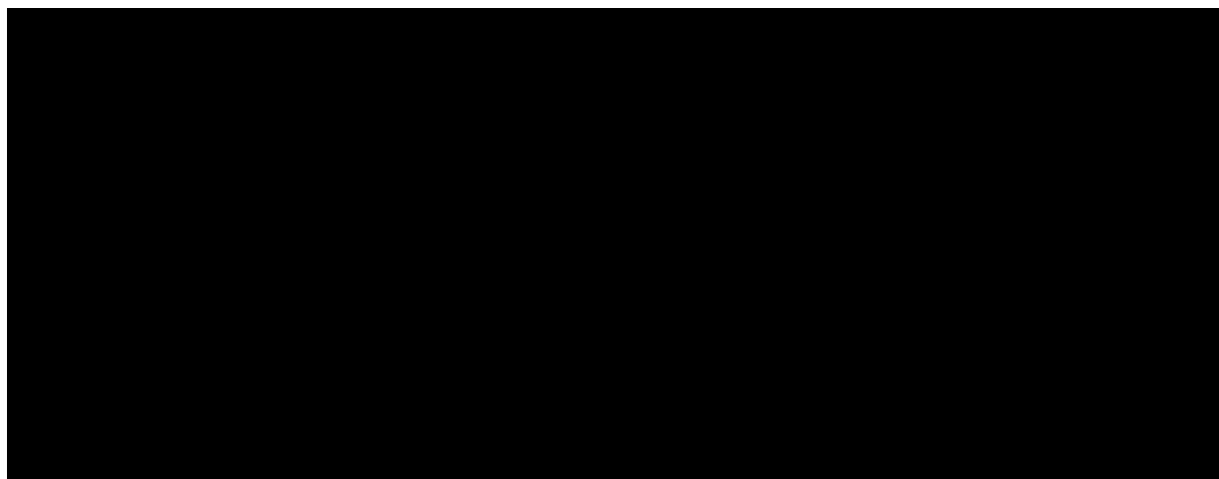


Tabela 1. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell Active®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – zestawienie wyników dla wybranych, najważniejszych punktów końcowych [1], [2], [3].

Punkt końcowy	Grupa badana: DibuCell Active®+Biatain Ag®	Grupa kontrolna: Biatain Ag®	Wartość p
Stała prędkość procesu gojenia się owrzodzenia (cm ² /dzień)	Mediana: 0,156 [zakres: -0,095; 1,625]	Mediana: 0,157 [zakres: -0,591; 2,875]	0,364*
Stała prędkość procesu gojenia się owrzodzenia (cm ² /dzień) w subpopulacji z ciśnieniem tętniczym w normie	Mediana: 0,21 [zakres: -0,09; 1,63]	Mediana: 0,14 [zakres: -0,59; 0,67]	0,004
Stała prędkość procesu gojenia się owrzodzenia (cm ² /dzień) w subpopulacji z nadciśnieniem tętniczym	Mediana: 0,14 [zakres: -0,06; 0,46]	Mediana: 0,19 [zakres: 0,02; 2,88]	0,021
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odsetek pacjentów z wygojonymi owrzodzeniami	34,78%	38,24%	0,67* >0,05^
[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*wartości podane w publikacji referencyjnej, ^wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie danych dostępnych w publikacji referencyjnej.



Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania opatrunku DibuCell Active® w porównaniu do komparatorów

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących opatrunki DibuCell Active® ze zdefiniowanymi na potrzeby niniejszej analizy komparatorami tj. opatrunkami Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon® czy Medisorb H®. Nie zidentyfikowano również badań RCT pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną a komparatorami, w związku z czym zdecydowano o przedstawieniu potencjału badań dla komparatorów z najwyższego, dostępnego poziomu wiarygodności. Podsumowanie wyników zidentyfikowanych badań dla komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Zestawienie najważniejszych wyników i wniosków z badań zidentyfikowanych dla komparatorów.

Badanie / metodyka badania	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Suprasorb C® – badanie Piatkowski i wsp. 2012 [10]</p> <p>RCT, prawdopodobnie otwarte.</p> <p>Pacjenci z odleżynami</p> <p>Porównanie: - grupa badana: Suprasorb C® + Suprasorb P® (N=5) - grupa kontrolna: Suprasorb P® (N=5)</p> <p>Okres leczenia/obserwacji: 21 dni</p>	<ul style="list-style-type: none"> - brak dyskomfortu lub zwiększenia nasilenia bólu podczas zmiany opatrunku; - szybsze rozpoczęcie gojenia i wygojenie ran w grupie badanej: po 14 dniach całkowite wygojenie u 40% chorych w grupie badanej vs 0% w grupie kontrolnej; po 21 dniach u 100% w grupie badanej w porównaniu z 80% w grupie kontrolnej; - dobra akceptacja opatrunków przez pacjentów i klinicystów; - szybsza i większa redukcja procesów zapalnych i przyspieszenie angiogenezy w grupie badanej niż w kontrolnej 	<p>Nie zaobserwowano infekcji ani alergii na zastosowane opatrunki.</p>
<p>Suprasorb C® – Andriessen i wsp. 2009 [11]</p> <p>RCT, pojedynczo zaślepione.</p> <p>Pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami nóg pochodzenia żylnego, bez cech</p>	<p>- pomimo braku istotnych statystycznie różnic wykazano trend wskazujący na większą poprawę ciśnienia parcjalnego tlenu, mikrokrażenia, lepszą kondycję łóżyska rany i większą redukcję procentowej powierzchni owrzodzenia w wyniku zastosowania opatrunków Suprasorb C® + Suprasorb P® oraz Suprasorb P® (redukcja powierzchni owrzodzenia odpowiednio o</p>	<p>Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych.</p>

Badanie / metodyka badania	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>infekcji</p> <p>Porównanie: - grupa badana I: Suprasorb C® + Suprasorb P® (N=4), - grupa badana II: Suprasorb P® (N=4),</p> <p>Okres leczenia/obserwacji: 28 dni.</p>	<p>31,8% i 26,4%) w porównaniu do samej gazy parafinowej (o 17,2%);</p> <p>- pacjenci stosujący Suprasorb C® + Suprasorb P® oraz Suprasorb P® odczuwali słabszy ból (1-2 w skali VAS) podczas zmiany opatrunku, w porównaniu z chorymi leczonymi gazą parafinową (4-9 w skali VAS); ponadto w 72% zmian opatrunków gaza przywierała do rany.</p>	
<p>Fibracol Plus® – Donaghue i wsp. 1998 [12]*</p> <p>RCT, otwarte.</p> <p>pacjenci z owrzodzeniami stóp (zespół stopy cukrzycowej)</p> <p>Porównanie: -grupa badana: Fibracol Plus® (N=50) - grupa kontrolna: standardowa gaza nasączona solą fizjologiczną (N=25)</p> <p>Okres leczenia/obserwacji: 8 tygodni.</p>	<p>Po 8 tygodniach:</p> <p>- większa redukcja obszaru rany w grupie badanej stosującej Fibracol Plus®, w porównaniu do kontrolnej leczonej gazą nawilżoną solą fizjologiczną jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie (p=0,4692);</p> <p>- większy odsetek pacjentów w grupie badanej, w porównaniu do kontrolnej uzyskał redukcję powierzchni owrzodzenia o ≥75%), różnica ta nie była istotna statystycznie (p=0,1737);</p> <p>- całkowite wygojenie owrzodzenia nastąpiło u wyższego odsetka chorych w grupie badanej, niż kontrolnej (48% vs. 36%), różnica ta nie była istotna statystycznie (p=0,3933);</p> <p>- po uśrednieniu powierzchni owrzodzenia w czasie 8 tygodni terapii i przy uwzględnieniu czasu występowania owrzodzenia przed rozpoczęciem terapii, w grupie badanej odnotowano istotną statystycznie redukcję powierzchni rany, w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0,0049).</p>	<p>- liczba zdarzeń niepożądanych: w obu badanych grupach zaobserwowano porównywalną liczbę zdarzeń niepożądanych;</p> <p>- u 6/75 pacjentów zdarzenia niepożądane były powodem rezygnacji z badania.</p>
<p>Sorbalgon® – badanie Yi i wsp. 2012 [13]</p> <p>Opis przypadku</p> <p>Pacjentka z ciężkimi owrzodzeniami podudzi w przebiegu erytromegalii</p> <p>Interwencja: Sorbalgon® + Atrauman AG®</p> <p>Okres leczenia: 2 tygodnie.</p>	<p>- unormowanie liczby płytek krwi, - wygojenie owrzodzeń</p>	<p>Nie analizowano profilu bezpieczeństwa.</p>

RCT – randomizowane badanie kliniczne; VAS – wizualna skala analogowa; * Brak pełnych danych odnoszących się do metodyki oraz wyników badania (ze szczególnym uwzględnieniem analizy profilu bezpieczeństwa oraz satysfakcji pacjentów) wynikające z dostępności wyłącznie niekompletnej wersji publikacji (brak dwóch stron tekstu).

Pomimo licznych ograniczeń, wyniki badań dla komparatorów wskazują na:

- podobnie jak w badaniu ULCERUS 1/2014, ogólne dodatkowe korzyści kliniczne płynące z zastosowania opatrunku pierwotnego Suprasorb C® w skojarzeniu z wtórnym opatrunkiem piankowym, względem samego opatrunku wtórnego [10], [11];
- dobrą funkcjonalność Suprasorbu C® przejawiającą się brakiem dyskomfortu lub zwiększenia nasilenia bólu podczas zmiany tego opatrunku [10], [11];
- zasadniczo dobry profil bezpieczeństwa komparatorów przejawiający się brakiem alergii, infekcji [10] czy wystąpienia zdarzeń niepożądanych [11] w przypadku Suprasorbu C®, czy porównywalną liczbą zdarzeń niepożądanych względem grupy kontrolnej (gazy) w przypadku Fibracolu Plus®.

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej wskazują na wysoką skuteczność opatrunku DibuCell Active® w leczeniu ran przewlekłych, o różnej etiologii, jak również rozległych ran pourazowych.

W badaniu Szkiller i wsp. 2019 [5], opisującym 4 pacjentów leczonych opatrunkiem DibuCell Active® do 6 tygodni wykazano, że analizowana interwencja charakteryzowała się wysoką skutecznością w leczeniu ran przewlekłych jak również rozległych ran pourazowych występujących u osób starszych (≥84 r.ż.). Dotyczyło to odleżyn V stopnia (wg Torrancel'a), głębokich i

przebiegających z obecnością kieszeni drążących oraz umiejscowionych w obszarach znacznie utrudniających gojenie. Omawiany opatrunek pozwolił na znaczną poprawę stanu ran i zmniejszenie ich powierzchni nawet 2-3 krotnie, w przypadkach, gdy były one obecne przez wiele miesięcy lub lat, bez wcześniejszej, satysfakcjonującej odpowiedzi na inne strategie leczenia. Ponadto, zastosowanie DibuCell Active® umożliwiło także istotne zmniejszenie powierzchni rozległej rany pourazowej, występującej u 90-letniej pacjentki [5].

W dwóch badaniach Chilarski i wsp. 2007 [6] oraz Chilarski i wsp. 2004 [7], opatrunki z dibutyrylochityny (DBC), choć charakteryzujące się innym rodzajem utkania niż DibuCell Active®, wykazały wysoką skuteczność w leczeniu oparzeń (stopnia IIA-IIB), ran pooperacyjnych i/lub pourazowych (w tym przewlekłych) w populacji pediatrycznej. Wśród pacjentów z oparzeniami, wszystkie rany uległy całkowitemu zagojeniu w czasie 1-2 tygodni. Proces gojenia przebiegał szybko i prawidłowo (analogicznie do gojenia „pod strupem”). W przypadku chorych z przewlekłymi, rozległymi ranami poobrażeniowymi, z obnażeniem kości, po długotrwałym leczeniu, jednorazowa aplikacja opatrunków z DBC umożliwiła zagojenie się ran po 2-3 tygodniach [6], [7].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa opatrunku DibuCell Active®

Opatrunek DibuCell Active® jest dobrze tolerowany przez pacjentów i cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Notowane w trakcie jego stosowania zdarzenia niepożądane (ból kończyny, stan zapalny, świąd) są zazwyczaj przewidywalne, typowe dla analizowanej jednostki chorobowej i charakteryzują się w przeważającej większości przypadków nieciężkim nasileniem. Przed zastosowaniem opatrunku DibuCell Active® należy pamiętać o odpowiednim oglądnięciu rany w celu wykluczenia cech infekcji a następnie odpowiednim oczyszczeniu rany, z zastosowaniem środka antyseptycznego. W trakcie terapii wskazane jest monitorowanie pacjenta pod kątem wystąpienia cech infekcji rany takich jak: szklistość rany, nasilone miejscowe dolegliwości bólowe, wzmożone ucieplenie i zaczerwienienie okolicy rany, duża ilość włókna, zwiększony lub ropny wysięk i nieprzyjemny zapach wydzieliny. Objawy te wymagają niezwłocznej konsultacji z lekarzem w celu usunięcia opatrunku i oczyszczenia rany. W trakcie leczenia opatrunkiem DibuCell Active® powinno się kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, w przypadku jego podwyższonych wartości zaleca się zgłoszenie do lekarza w celu włączenia leczenia hipotensyjnego. W razie stwierdzenia niezadowalającego jego wyrównania należy zmodyfikować stosowane leczenie, aby obniżyć poziom ciśnienia tętniczego.

Opracowania (badania) wtórne i badania w toku:

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, analiz zbiorczych) oraz badań w toku (nieopublikowanych), dotyczących zastosowania opatrunku DibuCell Active® w leczeniu pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami.

WNIOSKI Z ANALIZY KLINICZNEJ:

DibuCell Active® jest opatrunkiem o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu przewlekłych owrzodzeń o różnej etiologii. Unikalna porowata struktura opatrunku, złożona z włókien nietoksycznej dibutyrylochityny, zapewnia dobry mikroszkielet dla migrujących komórek biorących udział w ziarninowaniu i naskórkowaniu, a także pozwala zapewnić korzystne warunki dla procesu gojenia się rany, w tym prawidłową termoregulację, właściwą wymianę gazową, odpowiednią wilgotność oraz ewakuację nadmiaru wydzieliny. Dzięki pełnej biodegradowalności opatrunku w obrębie owrzodzenia, nie trzeba go wymieniać - wystarczy jedynie dołożyć kolejną warstwę, co pozwala zminimalizować ból i traumę związaną ze zmianą opatrunku, zapobiega uszkodzeniu nowopowstałych tkanek oraz potencjalnie redukuje częstość wizyt u lekarza. Stosowanie opatrunku DibuCell Active® wraz z opatrunkiem Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® wiąże się z uzyskaniem korzyści klinicznych w postaci większej szybkości gojenia się owrzodzenia w subpopulacji osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, poprawą nastroju (tj. niższym odsetkiem pacjentów odczuwających przygnębienie) jak również mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Analizowany opatrunek wspomaga również procesy gojenia się ran pourazowych bądź rozległych odleżyn u pacjentów z licznymi schorzeniami współistniejącymi, w przypadku których odnotowano niesatysfakcjonującą skuteczność leczenia innymi opatrunkami.

Nie odnaleziono badań umożliwiających zarówno bezpośrednio jak i pośrednio porównanie interwencji wnioskowanej względem wybranych komparatorów, tj. opatrunków Suprasorb C[®], Sorbalgon[®], Fibracol Plus[®] oraz Medisorb H[®], co stanowi istotne ograniczenie analizy. Opatrunki stanowiące komparatory dla DibuCell Active[®] również posiadają właściwości wspomagające gojenie się ran i zapewniające wilgotne środowisko, jednakże wymagają wymiany w łóżysku rany.

Pomimo dostępu do licznych rodzajów opatrunków przeznaczonych do leczenia owrzodzeń w Polsce, aktualnie na liście refundowanych wyrobów medycznych nie znajdują się opatrunki zawierające dibutyrylochitynę jak również opatrunki w pełni biodegradowalne. Refundacja analizowanej interwencji pozwoli więc zaspokoić potrzebę pacjentów na nowoczesną, aktywną terapię owrzodzeń, minimalizującą dyskomfort związany z częstą zmianą opatrunków.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalnego, aktywnego opatrunku) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [82], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [85].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego wyrobu medycznego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,

- 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej (AK).
- 2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych.



- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [82] w pierwszej kolejności identyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych i baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada* (HC).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 25-27.03.2020 roku (data ostatniego przeszukania: 27.03.2020 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych (o ile takie zidentyfikowano) przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, planowano przedstawić w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 25-27.03.2020 roku (data ostatniego przeszukania: 27.03.2020 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- **(P) populację pacjentów** (ang. *population*), którą stanowią pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami,
- **(I) interwencję wnioskowaną** (ang. *intervention*): wyrób medyczny DibuCell Active® (biodegradowalny, aktywny opatrunek), stosowany zgodnie z instrukcją zawartą w ulotce informacyjnej [8],
- **(C) komparator/refundowane technologie opcjonalne** (ang. *comparison*): opatrunki Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon®, Medisorb H®;
- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*) w zakresie skuteczności klinicznej obejmują: punkty końcowe związane z gojeniem owrzodzenia (zamknięcie rany, stopień redukcji rozmiaru rany i czas gojenia), punkty końcowe związane ze zmianą stanu rany (poziom wysięku, nekrozy, ilość tkanki włóknistej oraz ziarninującej), ocena poziomu biomarkerów (markery fizjologiczne – ocena przepływu i wartości pH krwi, stężenie tlenu tkankowego, wyniki durometryczne, ekstensometryczne i ultrasonograficzne, markery tkankowe – stopień infekcji rany oraz poziom epitelializacji), jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *Health Related Quality of Life*, HRQoL)

oraz stopień degradacji opatrunku. W zakresie profilu bezpieczeństwa punkty końcowe stanowią ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu oraz zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych;

- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*) – wszystkie badania uwzględniające zastosowanie opatrunku DibuCell Active® w analizowanym wskazaniu; randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa opatrunku DibuCell Active® względem komparatorów zdefiniowanych w powyższym podpunkcie.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych dla DibuCell Active® do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami, leczeni opatrunkiem DibuCell Active® (dopuszczono również możliwość włączenia badań, w których stosowano innego rodzaju opatrunki, złożone z dibutyrylochityny, podobnie jak DibuCell Active®);
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorem, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego; w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego planowano przedstawienie zestawienia najważniejszych wyników dla interwencji wnioskowanej i komparatorów.

W analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których opatrunek DibuCell Active® stosowano w sposób niezgodny z zalecanym w ulotce informacyjnej (np. na rany z cechami zakażenia),
- badań:
 - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe,
 - oceniających jedynie właściwości fizyko-chemiczne, sposób wytwarzania analizowanego wyrobu medycznego,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*,

- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą),
- opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych.

Kryteria przyjęte w celu identyfikacji badań przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego DibuCell Active[®] z komparatorami, poprzez wspólny komparator – opatrunek Biatain Ag[®]:

- randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania wybranych komparatorów (Suprasorb C[®], Fibracol Plus[®], Sorbalgon[®], Medisorb H[®]) względem opatrunku Biatain Ag[®] (nieprzywieralnego), przeprowadzone w analizowanej populacji;
- badania, w których oceniano punkty końcowe pokrywające się z punktami końcowymi raportowanymi w badaniu RCT dla DibuCell Active[®].

Kryteria wykluczenia badań analizowanych w celu przeprowadzenia porównania pośredniego DibuCell Active[®] z komparatorami, poprzez wspólny komparator – opatrunek Biatain Ag[®]:

- badania nierandomizowane;
- badanie przeprowadzone w nieodpowiedniej populacji (nie uwzględniające pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami);
- badania randomizowane, w których nie porównywano opatrunku Suprasorb C[®], Fibracol Plus[®], Sorbalgon[®] lub Medisorb H[®] względem opatrunku Biatain Ag[®] (nieprzywieralnego) lub pomimo podobnego składu surowcowego nie podano informacji o nazwach handlowych zastosowanych opatrunków (wynika to z faktu, że pomimo zastosowania tego samego materiału, poszczególne opatrunki np. koleganowe, alginianowe, hydrokoloidowe mogą się różnić sposobem jego pozyskania, obróbki, dodatkowymi składnikami, strukturą przestrzenną, sposobem mocowania, obecnością dodatkowych warstw, formą opatrunku itp. [128], [129], [130], co potencjalnie może przełożyć się na ich efektywność);
- badania oceniające inne punkty końcowe niż w badaniu RCT dla DibuCell Active.

Kryteria przyjęte w celu identyfikacji badań dla komparatorów, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją:

- badania randomizowane przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami, w których stosowano Suprasorb C[®], Fibracol Plus[®], Sorbalgon[®] lub Medisorb H[®] w porównaniu z dowolnymi komparatorami;
- w przypadku braku badań randomizowanych dla danego komparatora dopuszczono włączenie badań z niższego poziomu wiarygodności, tzn. nierandomizowanych, dużych badań obserwacyjnych a w przypadku ich braku – opisów przypadków.

Kryteria wykluczenia badań dla komparatorów, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją:

- badania przeprowadzone w nieodpowiedniej populacji pacjentów;
- badania, w których stosowano opatrunki o podobnym składzie, ale nie podano nazwy handlowej zastosowanej interwencji (wynika to z faktu, że pomimo zastosowania tego samego materiału, poszczególne opatrunki np. koleganowe, alginianowe, hydrokolidowe mogą się różnić sposobem jego pozyskania, obróbki, dodatkowymi składnikami, strukturą przestrzenną, sposobem mocowania, obecnością dodatkowych warstw, formą opatrunku itp., co potencjalnie może przełożyć się na ich efektywność);
- badania opublikowane jedynie w postaci posterów konferencyjnych;
- abstrakty konferencyjne, w sytuacji dostępu do publikacji pełnotekstowej.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*),
- amerykańskiej agencji FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLW MiPB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Z uwagi na to, że oceniana interwencja jest wyrobem medycznym, a większość ww instytucji zajmuje się głównie oceną produktów leczniczych, przeszukano dodatkowo inne źródła danych, w tym: stronę producenta dedykowaną opatrunkowi DibuCell Active® oraz EUDAMED.

Do oceny bezpieczeństwa planowano włączyć wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych oraz opracowaniach wtórnych, dotyczących zastosowania analizowanego wyrobu medycznego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*) analizowanego wyrobu medycznego. Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły i streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby [REDACTED]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności i ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGDNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT),

bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej wyrobów medycznych oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por. tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu stosowania porównywanych wyrobów medycznych,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych wyrobów medycznych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [82].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [82], [84]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii, takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [84].

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku [82] przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [88].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych (o ile takie zostały zidentyfikowane) przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [82], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [89] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Spśród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.),
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.),
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.),
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [89].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań,

- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań,
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań,
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [89].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz 14.10, Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. *compliance*).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (██████████) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,

- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy,
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże

się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [86].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p .

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p . Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [92]-[96].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [93] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [95]-[97].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki

sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$

$$\text{var}(E_{A/C}) = \text{var}(E_{A/B}) + \text{var}(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$\text{var}(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j.

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej (DibuCell Active®) z wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [85]).

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami) pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [87].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią osoby z przewlekłymi owrzodzeniami.

Za ranę/owrzodzenie przewlekłe uważa się ubytek skóry powstały w wyniku procesu chorobowego lub urazu, który nie poddaje się leczeniu oraz nie prowadzi do odbudowy pod względem anatomicznym i fizjologicznym. Ubytki takie określa się jako przewlekłe, jeżeli nie ulegają one gojeniu przez okres 4-8 tygodni. Początkowo uszkodzenie tanki obejmować może stosunkowo niewielki obszar, który w wyniku rozwoju odczynu zapalnego ulec może następnie kolonizacji i zakażeniu. Rana przekształca się wtedy w owrzodzenie, które z kolei wymaga specyficznych działań diagnostycznych, leczniczych i pielęgnacyjnych [98]-[100].

Przewlekłe owrzodzenia charakteryzują się zwykle złożoną etiologią i współwystępują z innymi schorzeniami [98]. Można wyróżnić ponad 40 różnych przyczyn ich powstawania. Niezależnie od typu wynikają one jednak z niezdolności organizmu do prawidłowego, samodzielnego zamknięcia rany, które może być związane, między innymi z powtarzającym się podrażnieniem/urazem, stałym naciskiem, niedokrwieniem lub czynnikami związanymi z chorobą podstawową [101], [102]. Najczęściej wyróżniane, na podstawie etiologii, typy przewlekłych owrzodzeń obejmują pochodzenie żyłne, tętnicze (niedokrwienne), cukrzycowe, odleżynowe oraz związane z oparzeniami.

Szacuje się, iż problem ran/owrzodzeń przewlekłych dotyczy około 20 milionów osób w skali świata, przy czym 2-3-krotnie częściej dotyka on kobiet [99]. Co więcej, w krajach wysoko uprzemysłowionych wystąpi on, przynajmniej raz w ciągu życia u 1-1,5% populacji [100]. Przewlekłe owrzodzenia występować mogą u osób w różnym wieku, choć zwykle dotyczą osób powyżej 40 roku życia. Najczęściej są to jednak osoby starsze (powyżej lat 60), u których, przykładowo, owrzodzenia żyłne występować mogą nawet pięciokrotnie częściej, niż w populacji ogólnej [98], [99]. Szacuje się, że opisywany problem zdrowotny dotyczy 15% światowej i 0,3% zachodniej populacji osób w wieku podeszłym [99]. Szacuje się, iż w populacji polskiej, około 0,5 mln osób boryka się z problemem przewlekłych owrzodzeń, przy czym 90% z nich to osoby w wieku 60-70 lat [103].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie aktywnego, biodegradowalnego opatrunku DibuCell Active[®], zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce informacyjnej [8].

Zgodnie z ulotką dla pacjenta [8], opatrunek DibuCell Active[®] nakłada się na wcześniej oczyszczoną (mechanicznie lub enzymatycznie) ranę bez cech infekcji. Przed nałożeniem opatrunku należy umyć ręce wodą z mydłem, a następnie nałożyć jednorazowe rękawiczki (zgodnie ze strategią czystych rąk wg WHO). Ranę należy przemyć jałowym 0,9% NaCl, a następnie środkiem antyseptycznym. Nie należy przemywać rany wodą utlenioną, chloraminą ani akrydyną. Opakowanie opatrunku należy rozerwać oburącz w oznaczonym miejscu. Przed nałożeniem opatrunku należy go dostosować do wymiarów i kształtu rany (przyciąć), tak aby wystawał maksymalnie na około 0,5 cm poza jej obręb. Następnie należy przyłożyć opatrunek i lekko przycisnąć, tak aby się przykleił. Jeśli proces ten jest utrudniony – z uwagi na zbyt małą ilość wydzieliny – należy zwilżyć opatrunek jałowym 0,9% NaCl. Opatrunek DibuCell Active[®] należy następnie przykryć wtórnym opatrunkiem chłonnym, korzystnie opatrunkiem piankowym. Przyłożony opatrunek chłonny należy stosować zgodnie z jego instrukcją. W przypadku ran, których powierzchnia przekracza wielkość jednego opatrunku, należy nałożyć taką liczbę opatrunków DibuCell Active[®] oraz opatrunków chłonnych, aby pokryć całość rany; opatrunki nie powinny zachodzić na siebie więcej niż 0,5-centymetrowym marginesem. Opatrunek DibuCell Active[®] nie należy zdejmować, z wyjątkiem sytuacji, gdy w ranie pojawiają się cechy wskazujące na infekcję, o której świadczą: szklistość rany, nasilone miejscowe dolegliwości bólowe, wzmożone ucieplenie i zaczerwienienie okolicy rany, duża ilość włókniaka, zwiększony lub ropny wysięk i nieprzyjemny zapach wydzieliny. W takim przypadku należy zgłosić się do lekarza w celu usunięcia opatrunku i oczyszczenia rany. Powrót do leczenia opatrunkiem DibuCell Active[®] jest możliwy po opanowaniu infekcji. Opatrunek samoistnie ulegnie degradacji w obrębie rany – czas degradacji jest zależny m.in. od ilości wysięku i trwa od 1 do 3 tygodni. W tym okresie struktura opatrunku ulega powolnemu zacieraniu się. Kolejny opatrunek należy nałożyć w miejscu, gdzie struktura poprzedniego uległa zatarciu, z zachowaniem maksymalnego 0,5-cm marginesu, nachodzącego na poprzednią warstwę. Ten schemat aplikacji opatrunków powinno się kontynuować do całkowitego wygojenia się rany. Pacjenci do tej pory nieleczeni z powodu nadciśnienia tętniczego w trakcie leczenia opatrunkiem DibuCell Active[®] powinni kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku stwierdzenia wartości ciśnienia tętniczego powyżej zakresu wartości referencyjnych ($\geq 140/\geq 90$ mmHg) zaleca się zgłoszenie do lekarza w celu włączenia leczenia hipotensyjnego. W przypadku osób chorujących na nadciśnienie tętnicze w czasie trwania leczenia opatrunkiem DibuCell Active[®] należy zwrócić szczególną uwagę na systematyczną kontrolę wartości ciśnienia tętniczego. W razie stwierdzenia niezadowalającego jego wyrównania należy zmodyfikować stosowane leczenie, aby obniżyć poziom ciśnienia tętniczego. Opatrunki powinny być stosowane wyłącznie w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowią opatrunki: Suprasorb C®, Sorbalgon®, Fibracol Plus® oraz Medisorb H®.

Z uwagi na dostępność w Polsce licznych opatrunków przeznaczonych do stosowania we wnioskowanym wskazaniu, tj. przewlekłych owrzodzeniach, wybór najodpowiedniejszego komparatora dla DibuCell Active® przeprowadzono etapowo, uwzględniając: opcje refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu [90], wytyczne praktyki klinicznej, możliwość jednoczesnego stosowania z analizowaną interwencją jako tzw. opatrunek wtórny, postać stosowania, specyficzne właściwości, skład surowcowy, przeznaczenie, udział w rynku sprzedaży oraz opinię ankietowanych ekspertów klinicznych, specjalizujących się w leczeniu przewlekłych owrzodzeń [ankiety dołączono do Analizy Problemu Decyzyjnego]. **Streszczenie poszczególnych etapów wyboru komparatora przedstawiono w poniższej tabeli – pełne, szczegółowe uzasadnienie zamieszczono w Uzupełnieniu przesłanym w odpowiedzi na uwagi AOTMiT dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce.**

Tabela 3. Etapy wyboru komparatora dla opatrunku DibuCell Active®.

Etap	Opatrunki odrzucone z grona komparatorów dla DibuCell Active®
	<p>Opatrunki refundowane w Polsce we wskazaniu: przewlekłe owrzodzenia – grupy limitowe [90]: 220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne, 220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany, 220.11, Opatrunki w postaci pasty, 220.12, Opatrunki w postaci żelu, 220.13, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające nanokrystaliczne srebro, 220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany 220.2, Opatrunki hydrokoloidowe, 220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami, 220.4, Opatrunki poliuretanowe, 220.5, Opatrunki hydrożelowe, 220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany, 220.7, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra, 220.8, Opatrunki z węglem aktywowanym, 220.9, Opatrunki kolagenowe.</p>
<p>1. Wytyczne praktyki klinicznej – wykluczenie opatrunków zawierających aktywne substancje przeciwbakteryjne, przeznaczonych do stosowania głównie na rany zakażone, zgodnie z wytycznymi przeciwskazane do stosowania na rany nie wykazujące cech zakażenia [114], [115]</p>	<p>Wykluczono opatrunki z grup limitowych: 220.10, 220.13, 220.14, 220.7, 220.8</p>
<p>2. Możliwość jednoczesnego stosowania z opatrunkiem DibuCell Active®, w ramach opatrunku wtórnego – wykluczono opatrunki piankowe (poliuretanowe)</p>	<p>Wykluczono opatrunki z grupy limitowej: 220.4</p>
<p>3. Forma/postać do stosowania – pasta - znacznie odbiegająca od formy analizowanej interwencji</p>	<p>Wykluczono opatrunki z grupy limitowej: 220.11</p>
<p>4. Właściwości, przeznaczenie i skład surowcowy – spośród pozostałych grup limitowych wykluczono opatrunki cechujące się odmiennym przeznaczeniem np. na specyficzne typy ran (np. na pięcie, kości krzyżowej, tylko</p>	<p>Wykluczono opatrunki: Hydrocoll Concave, Hydrocoll Sacral, Hydrocoll Thin, Intrasite Gel, Microdacyn 60 Hydrogel, Aqvirox D, Purilon gel, Clean WMD, Suprasorb X+PHMB, Allevyn Life, Allevyn Life Heel, Biatain Adhesive Heel, Mepilex Talon, UrgoTul Absorb Heel, Allevyn Life Sacrum, Biatain Adhesive Sacral, Aquacell Foam, Biatain Adhesive, Biatain Non-adhesive, Foam Lite</p>

Etap	Opatrunki odrzucone z grona komparatorów dla DibuCell Active®
rany tunelowe), zawierające typowo antybakteryjne substancje (np. polihexametylen biguanidu) i przeznaczone do stosowania przede wszystkim na rany zakażone, opatrunki piankowe, mogące być stosowane wraz z DibuCell Active	Convatec, Mepilex, Meplix Boarder, Mepilex Boarder EM, Tielle, Inadine, Mepilex Transfer, Sorbact Compress, Sorbact Gel, Sorbact, Sorbact Ribbon Gauze, Sorbact Superabsorbent, Sorbact Absorption Dressing, UrogClean Rope, HydroClean plus, Sorelex, Allevyn Gentle Border, Allevyn Gentle Border Heel, Allevyn Gentle Border Lite, Allevyn Gentle Border Lite oval, Allevyn Gentle Border Multisite, Intrasite Conformable, Suprasorb P sensitive border, Suprasorb P sensitive heel, Suprasorb P sensitive multisite, Suprasorb P sensitive sacrum
5. Opatrunki wykluczone na podstawie analizy rynku sprzedaży, wykluczone przez ekspertów klinicznych lub wskazane przez pojedynczych ekspertów	Wykluczono opatrunki: Medisorb A, Suprasorb A, Bordered Granuflex, Granuflex, Granuflex Extra Thin, Hydrocoll, Lomatuell Pro, Suprasorb H, Medisorb G, Suprasorb G, Granugel, HydroTac, HydroTac Comfort, Aqua-Gel, Adaptic, Aquacell Extra, Biatain Silicone, Batain Super Adhesive, Durafiber, Mepilex Transfer, Mepitel, Tielle Non-Adhesive, Urigo-Clean, UrigoTul Absorb, UrigoTul Absorb Border, UrigoTul, Vliwasorb adhesive, Vliwasorb Pro, Zetuvit Plus, UrigoStart Contact, UrigoStart Plus Border, UrigoStart Plus Pad
Opatrunki nie odrzucone na wcześniejszych etapach i wskazane jako komparatory przez ≥50% ankietowanych ekspertów: Suprasorb C®, Sorbalgon®, Fibracol Plus® Medisorb H®	

Podsumowując, po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, właściwości składu surowcowego, przeznaczenia, stanowisk ankietowanych ekspertów klinicznych, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce, za adekwatne komparatory dla DibuCell Active® w analizowanym wskazaniu uznano: Suprasorb C® (grupa limitowa 220.9 – opatrunki kolagenowe); Sorbalgon® (grupa limitowa 220.1 – opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne), Fibracol Plus® (grupa 220.9 – opatrunki kolagenowe), Medisorb H® (grupa 220.2 – opatrunki hydrokoloidowe) [90].

Tabela 4. Dane refundacyjne opatrunków wybranych jako komparatory dla DibuCell Active® we wskazaniu: przewlekłe owrzodzenia [90].

Nazwa postać, dawka i zawartość opakowania	EAN	Urzędo-wa cena zbytu	Cena detaliczna	Wyso-kość limitu finanso-wania	Wskazanie rejestra-cyjne	Po-ziom odpła-tności	Odpła-tność pacjen-ta
Sorbalgon®, jałowy opatrunek z alginianów wapnia, 10x10 cm ² , 1 szt.	40495002 17958	7,54	10,75	10,06	Przewlekłe owrzodzenia	30%	3,71
Sorbalgon®, jałowy opatrunek z alginianów wapnia, 10x20 cm ² , 1 szt.	40495002 17927	14,77	20,11	20,11	Przewlekłe owrzodzenia	30%	6,03
Sorbalgon®, jałowy opatrunek z alginianów wapnia, 5x5 cm ² , 1 szt.	40495002 17965	3,00	3,93	2,51	Przewlekłe owrzodzenia	30%	2,17
Fibracol Plus®, opatrunek, 10,2 x 11,1 cm, 1 szt.	15051978 001096	61,56	72,44	42,96	Przewlekłe owrzodzenia	30%	42,37
Fibracol Plus®, opatrunek, 10,2 x 22,2 cm, 1 szt.	15051978 001102	116,64	134,03	85,92	Przewlekłe owrzodzenia	30%	73,89
Suprasorb C®, opatrunek kolagenowy, sterylny 6x8x0,8 cm, opatrunek, 6x8 cm ² , 1 szt.	40214470 13862	27,00	32,84	18,21	Przewlekłe owrzodzenia	30%	20,09
Suprasorb C®, opatrunek kolagenowy, sterylny 8x12x0,8 cm, opatrunek, 8x12 cm ² , 1 szt.	40214470 13886	54,00	63,69	36,42	Przewlekłe owrzodzenia	30%	38,20
Medisorb H®, opatrunek hydrokoloidowy, 10x10 cm ² , 1 szt.	59005168 44721	4,75	7,01	6,76	Przewlekłe owrzodzenia	30%	2,28
Medisorb H®, opatrunek hydrokoloidowy, 15x15 cm ² , 1	59005168 44745	10,80	15,12	15,12	Przewlekłe owrzodzenia	30%	4,54

Nazwa postaci, dawka i zawartość opakowania	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysookość limitu finansowania	Wskazanie rejestrowane	Poziom odpłatności	Odpłatność pacjenta
szt.							
Medisorb H®, opatrunek hydrokoloidowy, 20x20 cm ² , 1 szt.	59005168 49290	18,90	25,39	25,39	Przewlekłe owrzodzenia	30%	7,62

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - punkty końcowe związane z gojeniem się owrzodzenia – zamknięcie rany, stopień redukcji rozmiaru rany i czas gojenia;
 - punkty końcowe związane ze zmianą stanu rany – poziom wysięku, nekrozy, ilość tkanki włóknistej oraz ziarninującej;
 - ocena poziomu biomarkerów – fizjologicznych (ocena przepływu i wartości pH krwi, stężenie tlenu tkankowego, wyniki durometryczne, ekstensometryczne i ultrasonograficzne) i tkankowych (stopień infekcji rany oraz poziom epitelializacji);
 - ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *Health Related Quality of Life, HRQoL*);
 - ocena stopnia degradacji opatrunku;
- w zakresie profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych);
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem;
 - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu;
 - zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz czy raportów HTA) spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDACTED].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 14.1.3). Wyniki jedyne zidentyfikowanego badania randomizowanego ULCERUS 1/2014 [1]-[4], dotyczącego porównania opatrunku DibuCell Active®+Biatain Ag® względem samego opatrunku Biatain Ag® przedstawiono w rozdziale 5.1., rezultaty badań o niższej wiarygodności [5], [6], [7] przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, przedstawiono w rozdziale 6 i 14.5, natomiast zidentyfikowane badania dla komparatorów opisano w rozdziale 5.2.

Tabela 5. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalnego, aktywnego opatrunku) oraz komparatorów w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji	DibuCell Active® + Biatain Ag® vs Biatain Ag®	bezpośrednie	Badanie o akronimie ULCERUS 1/2014 [1]-[4]
Randomizowane badania kliniczne użyteczne do przeprowadzenia porównania pośredniego DibuCell Active® względem komparatorów			
Nie zidentyfikowano			
Badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności zidentyfikowane dla komparatorów, niezależnie od zawartego w nich porównania			
Pacjenci z przewlekłymi odleżynami (badanie RCT)	Suprasorb C® + Suprasorb P® vs Suprasorb P®	bezpośrednie	Piatkowski i wsp. 2012 [10]
Pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami nóg pochodzenia żylnego, bez cech infekcji (badanie RCT)	Suprasorb C® + Suprasorb P® vs Suprasorb P® vs gaza parafinowa	bezpośrednie	Andriessen i wsp. 2009 [11]
Pacjenci z owrzodzeniami stóp (zespół stopy cukrzycowej) (badanie RCT)	Fibracol Plus® vs gaza nasączona solą fizjologiczną	bezpośrednie	Donaghue i wsp. 1998 [12]
Pacjentka z ciężkimi owrzodzeniami podudzi w przebiegu erytromegalii pierwotnej (opis przypadku)	Sorbalgon® + Atrauman AG®	-	Yi i wsp. 2012 [13]
Pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami	Medisorb H®		Nie zidentyfikowano
Badania o niższej wiarygodności dla DibuCell Active® – obserwacyjne, jednoramienne			

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci geriatryczni (>85 r.ż), z odleżynami lub ranami pourazowymi (opis serii przypadków)		DibuCell Active® + Solvaline® N	-	Szkiler i wsp. 2012 [5]
Dzieci z ranami oparzeniowymi oraz różnego pochodzenia		Biodegradowalny opatrunek wykonany z dibutyrylochityny	-	Chilarski i wsp. 2007 [6]^
Dzieci z ranami oparzeniowymi powłok ciała oraz uszkodzeniami mechanicznymi powłok ciała		Biodegradowalny opatrunek wykonany z dibutyrylochityny	-	Chilarski i wsp. 2004 [7]
Populacja	Źródło	Interwencja		Rodzaj badania/publikacji
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami	<i>Strona internetowa producenta, dedykowana opatrunkowi DibuCell Active®</i>	DibuCell Active®		Ulotka dla pacjenta wraz z instrukcją aplikacji, dołączone do wyrobu medycznego DibuCell Active® [8]
	<i>Dane od Zamawiającego</i>			Ocena kliniczna wyrobu medycznego DibuCell Active® (Celther Act) z 2017 roku [9]
Opracowania (badania) wtórne				
Pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami		DibuCell Active®		Nie zidentyfikowano
Badania nieopublikowane/w toku				
Pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami	<i>www.clinicaltrials.gov, https://www.clinicaltrialsregister.eu/</i>	DibuCell Active®		Nie zidentyfikowano

* w przypadku badania Chilarski i wsp. 2007 [6] istnieje prawdopodobieństwo, że część pacjentów w nich uwzględnionych została uprzednio opisana w badaniu Chilarski i wsp. 2004 [7].

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa opatrunku DibuCell Active® względem stosowania opatrunków Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon®, Medisorb H®, w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z:

- 1 randomizowanego badania klinicznego o akronimie ULCERUS 1/2014 [1]-[4], oceniającego efekty stosowania opatrunku DibuCell Active® [wcześniejsza nazwa CeltherAct] wraz z opatrunkiem Biatain Ag® w bezpośrednim porównaniu z opatrunkiem Biatain Ag®, przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji - pomimo porównania z nieodpowiednim komparatorem, badanie to włączono do analizy, ponieważ stanowiło jedyne dostępne dane dla wnioskowanej interwencji, z najwyższego poziomu wiarygodności;
- 4 badań zidentyfikowanych dla komparatorów, które ze względu na brak porównania z odpowiednim komparatorem pośrednim (Biatain Ag®), nie mogły być wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego z analizowaną interwencją:
 - badanie RCT, Piatkowski i wsp. 2012 [10], dotyczące porównania opatrunku Suprasorb P® vs Suprasorb C®+Suprasorb P®, u pacjentów z odleżynami;
 - badanie RCT, Andriessen i wsp. 2009 [11], dotyczące zastosowania opatrunku Suprasorb P® vs Suprasorb C®+Suprasorb P® vs gaza parafinowa, u pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych;
 - badanie RCT, Donaghue i wsp. 1998 [12], dotyczące zastosowania opatrunku Fibracol® vs standardowa gaza, u pacjentów ze stopą cukrzycową;
 - opis przypadku dziecka z poważnymi owrzodzeniami leczonego opatrunkiem Sorbalgon® – Yi i wsp. 2012 [13].

Szczegółową charakterystykę:

- badań RCT (ang. *critical appraisal*) i nie-RCT wraz charakterystyką wyjściową pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.4.,
- ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 14.7.,
- wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 14.9.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE® W PORÓWNANIU DO OPATRUNKU BIATAIN AG® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie ULCERUS 1/2014 [1]-[4], oceniające efekty stosowania opatrunku DibuCell Active® [wcześniejsza nazwa CeltherAct] wraz z opatrunkiem Biatain Ag® w bezpośrednim porównaniu z opatrunkiem Biatain Ag®, przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji.

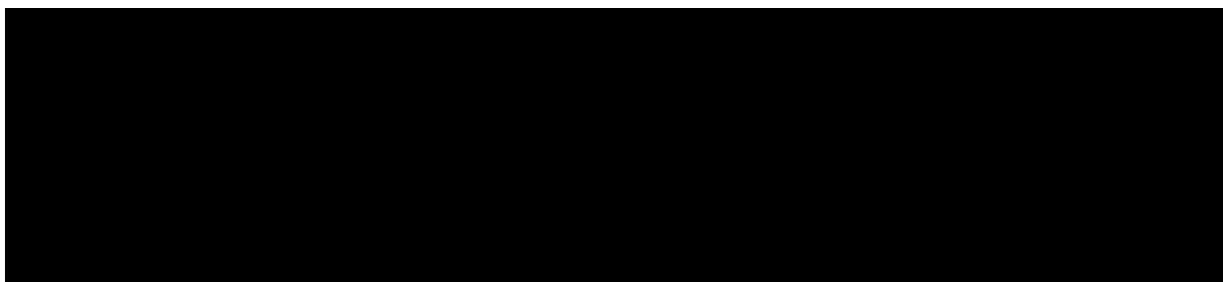
Wyniki badania opisano przede wszystkim na podstawie Sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego wyrobu medycznego [1], dostarczonego przez Zamawiającego oraz opublikowanej publikacji pełnotekstowej Bieniek i wsp. 2018 [2], które uzupełniono nieopublikowanymi danymi z manuskryptów otrzymanych od Zamawiającego [3], [4].

Badanie ULCERUS 1/2014 [1]-[4] było randomizowane, wielośrodkowe, pojedynczo zaślepione (w odniesieniu do pacjentów) i przeprowadzone w układzie grup równoległych. Kryterium włączenia stanowiła obecność owrzodzenia płaskiego i płytkiego pochodzenia żylnego, którego czas trwania wynosił od 6 do 46 tygodni, bez klinicznych cech infekcji oraz po wcześniejszym oczyszczeniu chirurgicznym lub enzymatycznym, zlokalizowanych w obrębie podudzia kończyny dolnej (pomiędzy kostką a kolanem) wielkości 5-50 cm².

Spośród 188 pacjentów zakwalifikowanych do badania, finalnie 160 poddano randomizacji (ze stratyfikacją ze względu na powierzchnię owrzodzenia: 5-25 cm² i 26-50 cm²), do:

- grupy badanej (N=80), w której stosowano aktywny, biodegradowalny opatrunek DibuCell Active® [wcześniejsza nazwa CeltherAct] wraz z opatrunkiem Biatain Ag®;
- grupy kontrolnej (N=80), w której stosowano jedynie opatrunek Biatain Ag® [1], [2].

W przypadku biodegradacji (wchłonięcia) w ranie opatrunku DibuCell Active®, dokładano nowy opatrunek z marginesem wynoszącym 0,5 cm, natomiast opatrunek Biatain Ag®, w przypadku zużycia, w zależności od ilości wysięku z rany wymieniano na nowy (nie rzadziej niż co 7 dni). Na każdej wizycie owrzodzenie przemywano 0,9% roztworem soli fizjologicznej oraz Octeniseptem® (Schulke). Oprócz badanych opatrunków pacjenci otrzymywali kompresjoterapię wielowarstwową (system JOBST Complifore 4-layer) jako uzupełnienie terapii – wszystkie procedury dodatkowe, którym byli poddawani pacjenci były identyczne w grupie badanej i kontrolnej [1], [2].



[Redacted text block]

[Redacted text block]

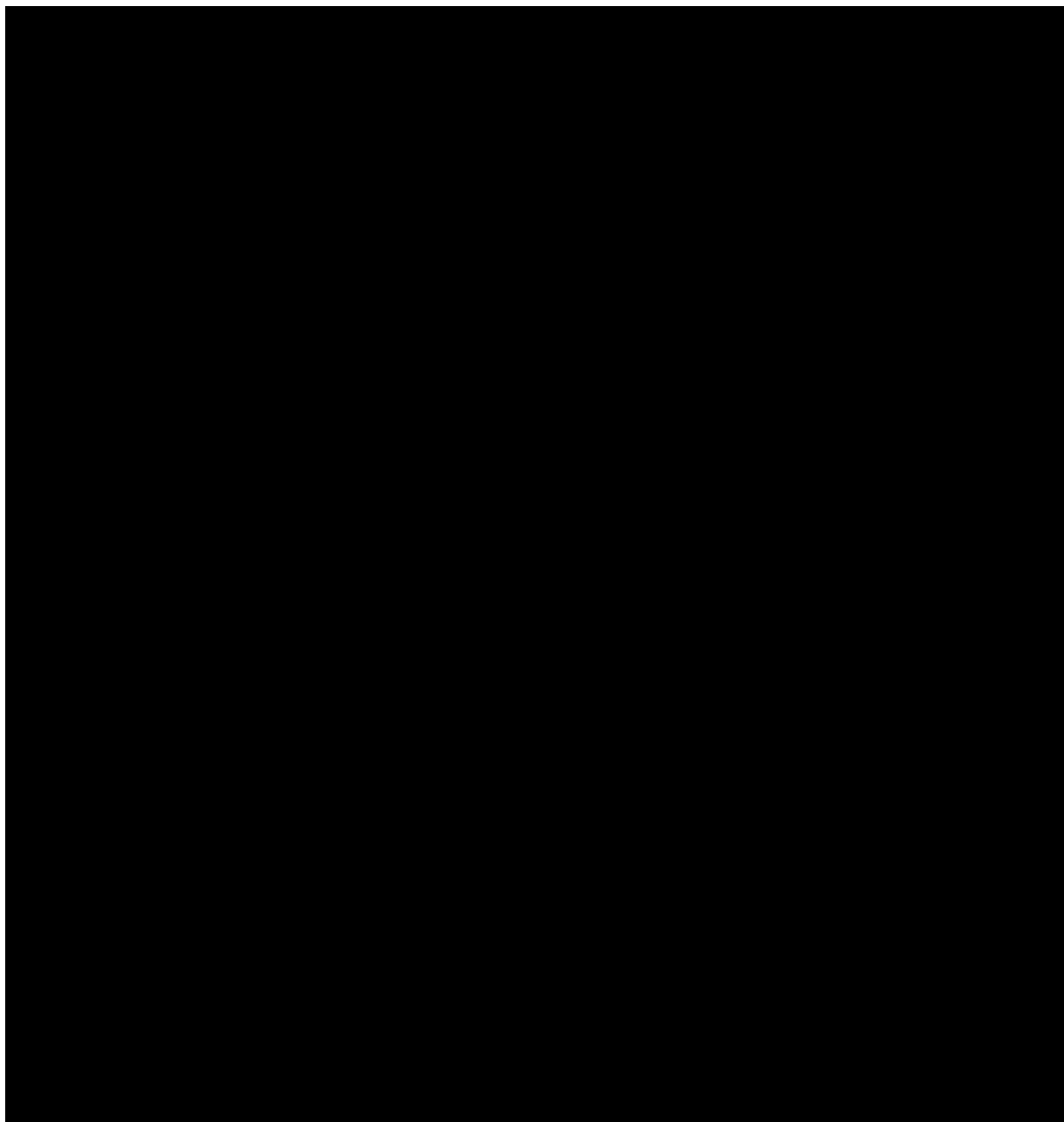
[Redacted text block]

Ogółem po 75 (93,75%) pacjentów z grupy badanej i kontrolnej ukończyło okres obserwacji.

Ostatecznie w analizie statystycznej uwzględniono:

- 69 (50,4%) pacjentów z grupy badanej leczonej opatrunkiem DibuCell Active® i Biatain Ag®;
- 68 (49,6%) chorych z grupy kontrolnej leczonej opatrunkiem Biatain Ag® [1], [2].

Schemat przepływu pacjentów na poszczególnych etapach badania ULCERUS 1/2014 przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 2).



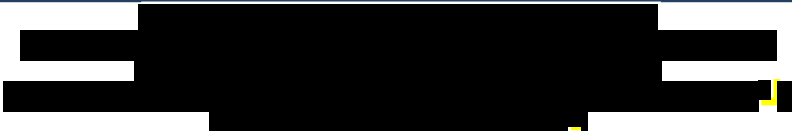
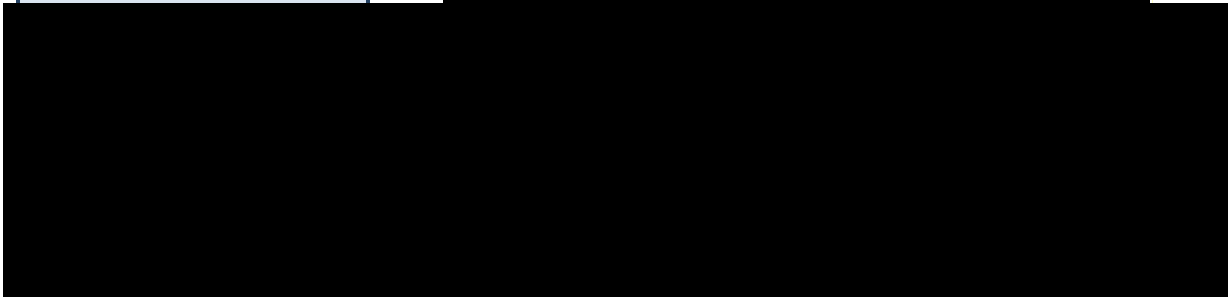
Grupy badana i kontrolna były ogólnie dobrze zbalansowane pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i związanych ze stanem zdrowia, za wyjątkiem odsetka pacjentów ze nadciśnieniem tętniczym, który był liczbowo wyższy w grupie kontrolnej niż w grupie badanej (43,5% vs 58,8%). Na wizycie A1 mediana powierzchni owrzodzenia w grupie badanej wynosiła 9 cm² (2,38-41 cm²) a w grupie kontrolnej 8,81 cm² (2,125-58 cm²) [1], [2].

Podsumowanie metodyki badania ULCERUS 1/2014 przedstawiono Tabela 6.

Tabela 6. Podsumowanie metodyki badania ULCERUS 1/2014 [1], [2].

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie ULCERUS 1/2014 [1], [2]
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne (brak danych nt. fazy) randomizowane, pojedynczo zaślepione, wieloośrodkowe (19 ośrodków), przeprowadzone w układzie grup równoległych, rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .
Populacja – główne kryteria włączenia	<p>Pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji</p> <p><u>Główne kryteria włączenia na wizycie skringowej S1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: ukończone 18 lat w dniu włączenia do badania, - obecność owrzodzenia płaskiego i płytkiego, bez klinicznych cech infekcji oraz po wcześniejszym oczyszczeniu chirurgicznym lub enzymatycznym, zlokalizowanych w obrębie podudzia kończyny dolnej (pomiędzy kostką a kolanem) wielkości 5-50cm². W przypadku owrzodzeń obecnych na obu kończynach do badania wybierane jest owrzodzenie z jednej kończyny, w przypadku obecności kilku owrzodzeń na jednej kończynie, do badania wybierane jest jedno chyba, że kilka owrzodzeń rozlokowanych jest w ten sposób, że łącznie nie przekraczają wymiarów 50 cm² – wtedy wszystkie jednocześnie mogą być leczone w ramach badania, - czas trwania owrzodzenia nie krótszy niż 6 tygodni i nie dłuższy niż 46 tygodni, - wskaźnik kostka-ramię w zakresie od 0,8-1,1 lub ciśnienie na paluchu powyżej 50 mmHg, - zgoda na stosowanie jednej z uznanych za skuteczne metod antykoncepcji w czasie trwania badania w przypadku kobiet w okresie rozrodczym oraz mężczyzn, których partnerki są w okresie rozrodczym. <p><u>Kryteria włączenia na wizycie S2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wynik USG Doppler wskazujący na refluks w obrębie żył powierzchownych lub głębokich lub na obecność niewydolnych perforatorów lub na obecność zmian pozakrzepowych w żyłach głębokich.
Grupa badana	Biodegradowalny opatrunek DibuCell Active® [wcześniejsza nazwa CeltherAct] stosowany wraz z opatrunkiem Biatain Ag® [Coloplast]; N=80
Grupa kontrolna	Opatrunek Biatain Ag® [Coloplast]; N=80
Dodatkowe interwencje stosowane w grupie badanej i kontrolnej	W badaniu klinicznym dopuszczalne było stosowanie leczenia przeciwbólowego zgodne z zasadami „drabiny analgetycznej” WHO. Oprócz badanych opatrunków każdy pacjent otrzymywał kompresjoterapię wielowarstwową jako uzupełnienie terapii.
Okres leczenia/obserwacji	Okres obserwacji pacjenta wynosił ok.11 tygodni, w czasie których pacjent odbywał 12 wizyt: dwie wizyty skringowe (S), dziewięć wizyt aktywnych (A) oraz wizytę follow-up (FU). W przypadku wcześniejszego zagojenia owrzodzenia liczba wizyt aktywnych ulegała zmniejszeniu.
Oceniane punkty końcowe	<u>Główny punkt końcowy</u> Ocena tempa gojenia się owrzodzeń leczonych opatrunkiem DibuCell Active® w stosunku do tempa gojenia owrzodzeń u pacjentów leczonych opatrunkiem Biatain Ag® *
	<u>Główny punkt końcowy</u> Ocena zmniejszenia pola powierzchni owrzodzenia w przedziale czasowym od wizyty A1 do A9 w zależności od stosowanego leczenia: opatrunek DibuCell Active® vs Biatain Ag® *
	<u>Główny punkt końcowy</u> Odsetek wygojonych owrzodzeń pacjentów leczonych opatrunkiem DibuCell Active® w stosunku do pacjentów leczonych opatrunkiem Biatain Ag®
	Ocena nasilenia bólu w wizualnej skali analogowej (VAS)
	Ocena jakości życia w skali oceny jakości życia [Kwestionariusz Jakości Życia]
	Ocena charakteru i koloru wysięku z rany
	Ocena stopnia degradacji badanego opatrunku w obrębie rany
	Ocena przylegania opatrunku do rany
	Ocena liczby zużytych opatrunków

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie ULCERUS 1/2014 [1], [2]
	<p>[REDACTED]</p>
<p>Metodyka oceny punktów końcowych i zastosowane testy statystyczne</p>	<p>[REDACTED]</p>

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie ULCERUS 1/2014 [1], [2]
	
	

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE® W PORÓWNANIU DO OPATRUNKU BIATAIN AG® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ

Ocena tempa gojenia się owrzodzeń (główny punkt końcowy)

Tabela 7. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – zmiana pola powierzchni rany [1], [2].

Zmienne	Grupa badana: DibuCell Active® + Biatain Ag® N=69				Grupa kontrolna: Biatain Ag® N=68			
	Minimum	Maximum	Mediana	Rozstęp międzykwartylowy	Minimum	Maximum	Mediana	Rozstęp międzykwartylowy
Wizyta S2	5,13	47,75	9,38	9	5,00	48,75	9,63	9,78
Wizyta A1	2,37	41,00	9,00	11,06	2,12	58,00	8,81	11,28
Wizyta A9	0,00	26,00	1,38	5	0,00	30,63	1,81	4,88
Wizyta follow-up	0,00	28,00	1,25	4,63	0,00	40,50	1,00	3,75

S – wizyta skringowa, A – wizyta aktywna.

Mediana pola powierzchni rany zmniejszała się sukcesywnie zarówno w wyniku terapii opatrunkiem DibuCell Active®+Biatain Ag® jak i samym opatrunkiem Biatain Ag®.

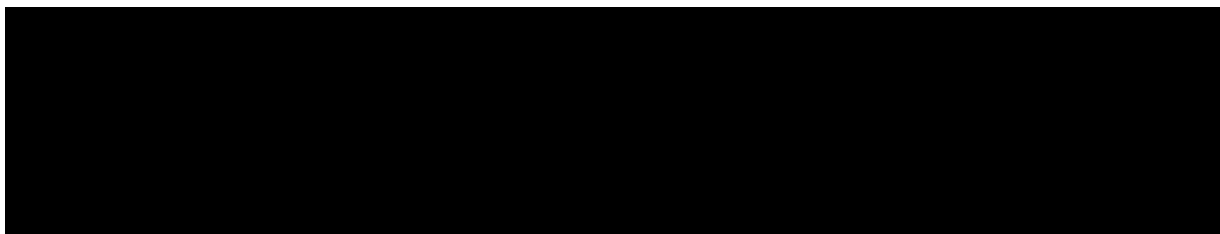
W grupie badanej, stosującej opatrunek DibuCell®+Biatain Ag® mediana dla stałej prędkości procesu gojenia się owrzodzenia wynosiła 0,156 cm²/dzień (min: -0,095; max 1,625), natomiast w grupie kontrolnej stosującej opatrunek Biatain Ag® mediana została oszacowana na 0,157 cm²/dobę (min: -0,591; max: 2,875) [1], [2].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – prędkość gojenia się owrzodzenia [1], [2].

Stać prędkość procesu gojenia się owrzodzenia (cm ² /dzień)	N	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Mediana	Rozstęp międzykwartylowy
Grupa kontrolna: Biatain Ag®	68	-0,591	2,875	0,157	0,226
Grupa badana: DibuCell Active® + Biatain Ag®	69	-0,095	1,625	0,156	0,138

Tabela 9. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – stała prędkość gojenia się owrzodzenia – rangi [1].

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



W grupie badanej, stosującej opatrunek DibuCell® + Biatain Ag® mediana dla zmiany pola powierzchni owrzodzenia wynosiła 77,9% (min: -44,8%; max 100%), natomiast w grupie kontrolnej stosującej opatrunek Biatain Ag® mediana została oszacowana na 75,5% (min: -126,9%; max: 100%) [1], [2].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell® + Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – % zmiana pola powierzchni owrzodzenia pomiędzy wizytą A1 i A9 [1], [2].

Zmiana pola powierzchni pomiędzy wizytą A-A9	N	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Mediana	Różnica międzykwartylowy
Grupa kontrolna: Biatain Ag®	68	-126,9%	100%	75,5%	58,2%
Grupa badana: DibuCell Active® + Biatain Ag®	69	-44,8%	100%	77,9%	43,8%

*A1-A9 – wizyty aktywne w badaniu.

Tabela 11. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell® + Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – zmniejszenie pola powierzchni w przedziale czasowym od wizyty A1 do A9* [1], [2].

Grupa	N	Średnia ranga	Suma rang	Istotność (wartość p)
Grupa kontrolna: Biatain Ag®	61	61,75	3767,00	0,35
Grupa badana: DibuCell Active® + Biatain Ag®	63	63,22	3983,00	

*A1-A9 – wizyty aktywne w badaniu.

Przeprowadzona w badaniu analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem opatrunku DibuCell Active® + Biatain Ag® w porównaniu do samego opatrunku Biatain Ag®, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie % zmiany pola powierzchni owrzodzenia pomiędzy wizytami A1-A9 w badaniu.**

Wygojone owrzodzenia (główny punkt końcowy)

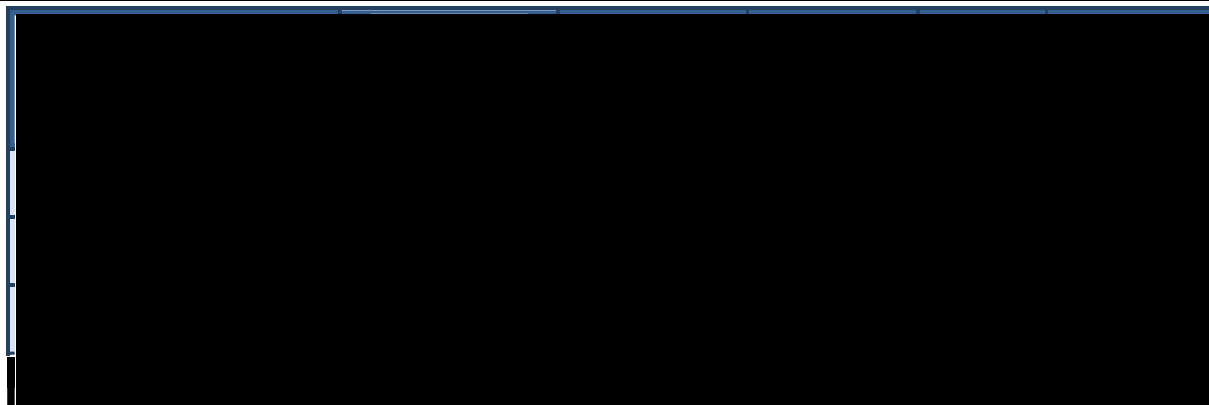
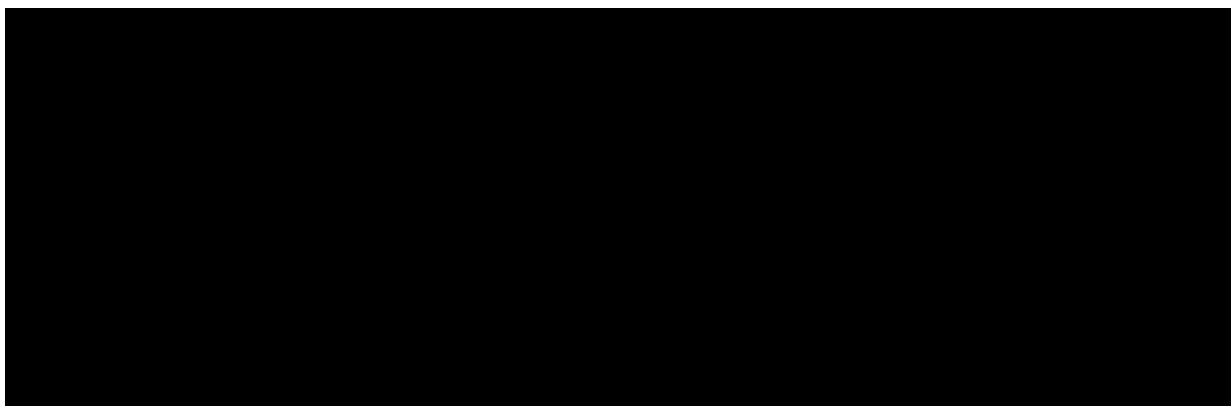
W grupie badanej, stosującej opatrunek DibuCell Active®+Biatain Ag® 34,78% owrzodzeń uległo wygojeniu, w porównaniu z 38,24% w grupie kontrolnej stosującej opatrunek Biatain Ag® [1], [2].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – odsetek pacjentów z wygojonymi owrzodzeniami [1], [2].

Grupa	N	n* (%)	95% CI	RB [95% CI]*	Istotność (wartość p)
Grupa kontrolna: Biatain Ag®	68	26* (38,24%)	26,7%; 50,8%	0,91 [0,58; 1,41]	0,67^ >0,05*
Grupa badana: DibuCell Active®+Biatain Ag®	69	24* (34,78%)	23,7%; 47,2%		

*wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie danych dostępnych w publikacji referencyjnej; ^wartość przedstawiona w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza (w badaniu jak i przez Autorów analizy) wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem opatrunku DibuCell Active®+Biatain Ag® w porównaniu do samego opatrunku Biatain Ag®, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pod względem prawdopodobieństwa całkowitego wygojenia owrzodzenia.**



[Redacted text block]

[Redacted table content]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	
	[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]	[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Grupa	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
I	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
II	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
III	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
IV	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
V	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby

■						
■						
■						

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

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

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted table content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted table content]



[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]
[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]	[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]
[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE® W PORÓWNANIU DO OPATRUNKU BIATAIN AG® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted table content]			
--------------------------	--	--	--

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE® W PORÓWNANIU DO KOMPARATORÓW

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie opatrunku DibuCell Active® względem komparatorów, tj. opatrunków Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon® oraz Medisorb H®. Z uwagi na to, że zidentyfikowano jedno, randomizowane badanie kliniczne, dotyczące porównania opatrunku DibuCell Active®+Biatain Ag® względem samego opatrunku Biatain Ag® (opisane w poprzednim rozdziale) rozważono przeprowadzenie porównania pośredniego względem komparatorów poprzez wspólny komparator, tj. opatrunek Biatain Ag®. Niemniej jednak przeprowadzenie porównania pośredniego okazało się niemożliwe, z uwagi na brak odpowiednich badań RCT dla opatrunków Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon® oraz Medisorb H®. W związku tym zdecydowano o przedstawieniu potencjału badań z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla ww opatrunków (jakichkolwiek badań RCT – a w przypadku ich braku – dostępnych badań o niższej wiarygodności).

Finalnie w niniejszym rozdziale uwzględniono i opisano dla:

- opatrunku Suprasorb C:®
 - 1 badanie RCT, Piatkowski i wsp. 2012 [10], dotyczące porównania opatrunku Suprasorb P® vs Suprasorb C®+Suprasorb P®, u pacjentów z odleżynami;
 - 1 badanie RCT, Andriessen i wsp. 2009 [11], dotyczące zastosowania opatrunku Suprasorb P® vs Suprasorb C®+Suprasorb P® vs gaza parafinowa, u pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych;
- opatrunku Fibracol Plus®:
 - 1 badanie RCT, Donaghue i wsp. 1998 [12], dotyczące zastosowania opatrunku Fibracol® vs standardowa gaza, u pacjentów ze stopą cukrzycową;
- opatrunku Sorbalgon®:
 - 1 opis przypadku dziecka z poważnymi owrzodzeniami – Yi i wsp. 2012 [13].

Nie odnaleziono żadnego badania pierwotnego dedykowanego opatrunkowi Medisorb H®.

5.2.1. OCENA EFEKTYWNOŚCI OPATRUNKU SUPRASORB C® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ

Piatkowski i wsp. 2012 [10]

Celem randomizowanego, jednośrodkowego badania pilotażowego Piatkowski i wsp. 2012 [10] było porównanie efektów stosowania opatrunków Suprasorb C®+Suprasorb P® względem samego opatrunku Suprasorb P®, w populacji pacjentów z przewlekłymi odleżynami. Z 18 pacjentów,

poddanych preselekcji, 8 zostało utraconych z okresu obserwacji, pozostałych 10 chorych zostało przydzielonych losowo:

- do grupy badanej leczonej opatrunkiem pierwotnym Suprasorb C® wraz z opatrunkiem wtórnym Suprasorb P® (N=5);
- grupy kontrolnej, leczonej samym opatrunkiem Suprasorb P® (N=5).

Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 21 dni; oprócz przydzielonych interwencji pacjentom zmieniano pozycję ciała co 3 godziny, na piankowym materacu. W grupie badanej 2 (40%) chorych ukończyło badanie w 14 dniu z powodu zagojenia się odleżyny.

Analizę danych przeprowadzono w populacji 10 chorych.

Wszyscy pacjenci mieli odleżyny zlokalizowane w okolicy krzyżowej III kategorii w skali EPUAP (ang. *European Pressure Ulcer Advisory Panel*), utrzymujące się przez co najmniej 4 tygodnie, o maksymalnej głębokości 2,6 cm. W momencie rozpoczęcia badania, mediana średnicy rany wynosiła 11,4 cm (zakres: 5,2-19,6 cm) w grupie badanej i 9,3 cm (zakres: 4,3-21,0 cm) w grupie kontrolnej. Przed włączeniem do badania owrzodzenia leczone były różnymi rodzajami wilgotnych opatrunków, takich jak opatrunki piankowe, alginianowe czy Hydrofiber.

Analiza wysięku z rany [główny punkt końcowy]

Próbki wysięku z rany pobierano od pacjentów w momencie rozpoczęcia badania (dzień 0), a następnie 3, 7, 14 i 21 dnia terapii, badając poziom substancji odgrywających istotną rolę w procesach gojenia się ran i angiogenezy: metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej -2 (MMP-2) i -9 (MMP-9), komórkowych inhibitorów metalopeptydazy-1 (TIMP-1) i -2 (TIMP-2), elastazy i wskaźników angiogenezy.

W badaniu wykazano, że:

- 3 dnia terapii w ranach pacjentów z grupy badanej stosującej Suprasorb C®+Suprasorb P®, stężenie MMP-2 obniżyło się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną leczoną opatrunkiem Suprasorb P®. Jednakże od 14 dnia stężenie MMP-2 było wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej;
- wykazano szybszą i większą redukcję stężenia MMP-9 w grupie badanej niż w grupie kontrolnej; różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,04$) w 7 dniu terapii;
- znaczący wzrost stężeń TIMP-1 i TIMP-2 w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną obserwowano w dniu 1 i 14 terapii; w trakcie pozostałego okresu obserwacji, poziom TIMP-1 był wyższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej; podobne zależności wykazano w przypadku TIMP-2;
- wysięki z rany z grupy badanej wykazywały na istotnie statystycznie większy ($p < 0,05$) pozytywny wpływ na angiogenezę ($p < 0,05$) w porównaniu z grupą kontrolną; poziom elastazy zmniejszył się w obu grupach.

Pozostałe punkty końcowe z zakresu skuteczności

- komfort stosowania/nasilenia bólu w skali VAS: opatrunki były zmieniane co drugi dzień; żaden z pacjentów nie zgłosił zwiększenia nasilenia bólu czy dyskomfortu podczas zmiany opatrunków; pacjenci jak i klinicyści określili akceptację opatrunków jako dobrą;
- całkowite wygojenie się odleżyny/redukcja powierzchni: u pacjentów z grupy badanej stosującej Suprasorb C®+Suprasorb P® proces gojenia odleżyn rozpoczynał się szybciej niż w grupie kontrolnej, leczonej opatrunkiem Suprasorb P®, co przełożyło się na szybszy czas gojenia się ran; 14 dnia w grupie badanej u 2 (40%) pacjentów doszło do całkowitego wygojenia się odleżyny podczas gdy wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej wymagali dalszego leczenia odleżyn; do dnia 21 w grupie badanej całkowicie wygoiło się 5 (100%) ran w porównaniu z 4 (80%) w grupie kontrolnej.

Profil bezpieczeństwa

Nie zaobserwowano infekcji ani alergii na zastosowane opatrunki.

Andriessen i wsp. 2009 [11]

Celem randomizowanego, jednośrodkowego, pojedynczo zaślepionego (w odniesieniu do osób oceniających wystąpienie punktów końcowych) badania pilotażowego Andriessen i wsp. 2009 [11] było porównanie efektów stosowania opatrunków Suprasorb C®+Suprasorb P® względem samego opatrunku Suprasorb P® oraz względem gazy parafinowej, w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami pochodzenia żylnego. Chorych (N=12) przydzielono losowo:

- do grupy badanej I, leczonej opatrunkiem pierwotnym Suprasorb C® wraz z opatrunkiem wtórnym Suprasorb P (N=4);
- grupy badanej II leczonej samym opatrunkiem Suprasorb P® (N=4);
- grupy kontrolnej stosującej jedynie gazę parafinową (N=4).

Owrzodzenia były przemywane roztworem soli a następnie aplikowano na nie oceniane opatrunki. Częstość zmiany opatrunków pozostawiano do decyzji lekarza – najczęściej 2 razy w tygodniu, w zależności od ilości wysięku. Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 4 tygodnie; oprócz przydzielonych interwencji pacjenci stosowali jednocześnie mało rozciągliwe bandaże kompresyjne (Rosidal K, Lohmann&Rauscher), zawierające warstwę pianki, wymieniane średnio 2 razy w tygodniu. Wszyscy chorzy ukończyli badanie, w związku z czym można przypuszczać, że analizę wyników przeprowadzono zgodnie z ITT, czyli z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów (N=12).

Grupy były ogólnie porównywalne pod względem wieku, jednakże u pacjentów z grupy badanej I owrzodzenia występowały krócej, niż w przypadku grupy badanej II i grupy kontrolnej, z kolei w grupie kontrolnej średnia powierzchnia owrzodzenia była niższa niż w grupach badanych. Dysproporcje te wynikały z bardzo niskiej liczebności pacjentów uczestniczących w badaniu.

Żaden z pacjentów nie stosował przed włączeniem do badania piankowych lub kolagenowych opatrunków, jednakże chorzy stosowali wcześniej różnego rodzaju nowoczesne opatrunki i systemy bandaży kompresyjnych.

Ocena powierzchni owrzodzenia

We wszystkich grupach (tj. badanych i kontrolnej) zaobserwowano zmniejszenie powierzchni owrzodzenia, względem wartości wyjściowych:

- w grupie badanej I, stosującej Suprasorb C®+Suprasorb P® średnia redukcja powierzchni owrzodzenia wynosiła 31,8% (zakres: 28-34%);
- w grupie badanej II, stosującej sam Suprasorb P® średnia redukcja powierzchni owrzodzenia wynosiła 26,4% (zakres: 17,3-32%);
- w grupie kontrolnej, stosującej gazę parafinową średnia redukcja powierzchni wynosiła 17,2% (zakres: 31-4,6%).

Największe procentowe zmniejszenie powierzchni owrzodzenia zaobserwowano w grupie leczonej opatrunkiem Suprasorb C®+Suprasorb P®, jednakże okres obserwacji był zbyt krótki, a liczebność pacjentów zbyt niska do wykazania istotnej różnicy pomiędzy grupami.

Ocena wyglądu łożyska rany

Postęp gojenia, oceniany przez formowanie ziarniny był szybszy i lepiej widoczny u chorych z obu grup badanych (leczonych Suprasorb C®+Suprasorb P® lub Suprasorb P®) niż u pacjentów z grupy kontrolnej stosujących opatrunek z gazy parafinowej:

- grupa badana I (Suprasorb C®+Suprasorb P®): 42% granulacji i 58% fibryny na początku badania w porównaniu do 100% granulacji po 4 tygodniach terapii;
- grupa badana II (Suprasorb P®): 51% granulacji i 49% fibryny na początku badania w porównaniu do 92% granulacji i 8% fibryny po 4 tygodniach terapii;
- grupa kontrolna (gaza parafinowa): 42% granulacji i 58% fibryny na początku badania w porównaniu do 52% granulacji i 48% fibryny/martwicy rozpułwnej po 4 tygodniach terapii;

Okres obserwacji był zbyt krótki a liczebność pacjentów zbyt niska do wykazania istotnej różnicy pomiędzy grupami.

Ocena nasilenia bólu

Pacjenci stosujący Suprasorb C®+Suprasorb P® lub sam Suprasorb P® odczuwali niewielki ból lub brak bólu podczas zmiany opatrunku (średni wynik w skali VAS w obu grupach badanych wynosił 1-2 punkty). W grupie kontrolnej, pomimo, że gaza parafinowa była nasączona solą fizjologiczną przed i podczas zmiany opatrunku, wszyscy 4 pacjenci zgłaszali umiarkowany ból (średni wynik w skali VAS wynosił 4-6 punktów) lub poważny ból (średni wynik w skali VAS wynosił 7-9 punktów). W przypadku 72% zmian opatrunków w grupie kontrolnej gaza parafinowa była przyklejona do łożyska rany.

Pozostałe punkty końcowe:

- ocena TcPO₂ (przyjmuje się, że wartość <40 mmHg powoduje opóźnienia gojenia się owrzodzenia): w porównaniu do wartości wyjściowych, w wyniku terapii zaobserwowano istotny wzrost ciśnienia parcjalnego tlenu w grupach badanych, stosujących opatrunek Suprasorb C®+Suprasorb P® (p<0,003) lub sam Suprasorb P® (p<0,008), natomiast w grupie kontrolnej leczonej opatrunkiem parafinowym nie zaobserwowano zmian ciśnienia parcjalnego tlenu względem wartości wyjściowych.

Tabela 30. Skuteczność kliniczna opatrunku Suprasorb C®+Suprasorb P® względem samego opatrunku Suprasorb P® oraz względem gazy parafinowej, w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami pochodzenia żylnego – wyniki z zakresu przezskórnego ciśnienia parcjalnego tlenu (TcPO₂) [11].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Grupa badana I Suprasorb C®+Suprasorb P® N=4	Grupa badana II Suprasorb P® N=4	Grupa kontrolna Gaza parafinowa N=4
TcPO ₂ [średnia (zakres) [mmHg]	Dzień 0	29 (25-33)	28,8 (24-32)	28,2 (25-32)
	Dzień 14	32,8 (30-36)	32,3 (26-35)	31,5 (30-36)
	Dzień 28	43,5 (41-48)	37,5 (35-40)	33 (29-37)
Wartość p*		<0,003	<0,008	>0,05

*wartość p podana w publikacji referencyjnej dla porównania wartości w danym punkcie czasowym względem wartości wyjściowych w obrębie każdej z grup (test dwukierunkowy ANOVA) i test t Studenta.

- ocena perfuzji tkanek skóry: zaobserwowano niewielki wzrost perfuzji skórnej względem wartości początkowych zarówno w obu grupach badanych jak i w grupie kontrolnej, jednak różnice te nie były istotne statystycznie.

Tabela 31. Skuteczność kliniczna opatrunku Suprasorb C®+Suprasorb P® względem samego opatrunku Suprasorb P® oraz względem gazy parafinowej, w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami pochodzenia żylnego – perfuzja skórna oceniana za pomocą metody video laser dopplera [11].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Grupa badana I Suprasorb C®+Suprasorb P® N=4	Grupa badana II Suprasorb P® N=4	Grupa kontrolna Gaza parafinowa N=4
Perfuzja skórna oceniana za pomocą metody video laser dopplera [średnia (zakres) [volty x 0,01]	Dzień 0	42,3 (35-47)	36,5 (29-41)	36,3 (32-45)
	Dzień 12	42,0 (34-46)	40,6 (39-44)	37,3 (30-43)
	Dzień 28	45,0 (34-46)	42,8 (36-49)	41,5 (30-51)

- liczba kapilar w przeliczeniu na mm³ łożyska rany (mierzona za pomocą kapilaroskopii): zaobserwowano istotny statystycznie wzrost średniej liczby kapilar w łożysku rany względem

wartości wyjściowych jedynie po zastosowaniu opatrunku Suprasorb C®+Suprasorb P® ($p<0,002$); najniższy liczbowy wzrost średniej liczby kapilar wykazano w grupie kontrolnej, w której stosowano opatrunek parafinowy.

Tabela 32. Skuteczność kliniczna opatrunku Suprasorb C®+Suprasorb P® względem samego opatrunku Suprasorb P® oraz względem gazy parafinowej, w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami pochodzenia żylnego – liczba kapilar na mm³ łożyska rany [11].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Grupa badana I Suprasorb C®+Suprasorb P® N=4	Grupa badana II Suprasorb P® N=4	Grupa kontrolna Gaza parafinowa N=4
Liczba kapilar na mm ³ łożyska rany, średnia (zakres)	Dzień 0	8,3 (7-10)	9,3 (7-11)	8,5 (6-11)
	Dzień 14	12,5 (11-13)	11,5 (9-14)	9,5 (7-11)
	Dzień 28	22,0 (18-24)	17,8 (15-22)	12,5 (11-15)
Wartość p*		<0,002	>0,05	>0,05

*wartość p podana w publikacji referencyjnej dla porównania wartości w danym punkcie czasowym względem wartości wyjściowych w obrębie każdej z grup (test dwukierunkowy ANOVA) i test t Studenta.

Profil bezpieczeństwa:

Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych. Wszyscy pacjenci stosowali leczenie zgodne z zaleceniami.

5.2.2. OCENA EFEKTYWNOŚCI OPATRUNKU FIBRACOL PLUS® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ

Donaghue i wsp. 1998 [12]

Celem randomizowanego, otwartego badania klinicznego Donaghue i wsp. 1998 [12] było porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania opatrunków Fibracol Plus® oraz standardowej gazy nawilżanej solą fizjologiczną, w populacji pacjentów z cukrzycą, u których wystąpiły owrzodzenia stóp (zespół stopy cukrzycowej). Dodatkowo, porównywano poziom zadowolenia pacjentów ze stosowania obu opatrunków (ocena względem poprzednio stosowanych terapii). Chorych (N=75) przydzielono losowo (w stosunku 2:1):

- do grupy badanej leczonej opatrunkiem Fibracol Plus® (N=50);
- grupy kontrolnej, leczonej z zastosowaniem standardowej gazy nasączonej solą fizjologiczną (N=25).

Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 8 tygodni, przy czym wizyty kontrolne pacjenci odbywali co tydzień. Badanie ukończyło 61/75 (81%) pacjentów – 44/50 (88%) w grupie Fibracol Plus® i 17/25(68%) stosujących gazę z solą fizjologiczną.

Wszyscy pacjenci mieli owrzodzenia stóp występujące w przebiegu cukrzycy, u większości chorych (72% w grupie Fibracol Plus® i 80% w grupie gazy z solą fizjologiczną) w stadium II, według skali Wagnera. Czas występowania owrzodzeń (mierzony do chwili rozpoczęcia badania) wynosił 1-1825 dni (średnia±SE w grupie Fibracol Plus® - 146±73, a w grupie gazy z solą fizjologiczną - 225±104). Powierzchnia owrzodzeń wśród pacjentów leczonych Fibracol Plus® wynosiła, średnio, 2,6±0,50 cm², a w grupie gazy z solą fizjologiczną – 2,99±0,62 cm².

Punkty końcowe z zakresu skuteczności:

- redukcja powierzchni owrzodzenia: po pełnym okresie leczenia średnie procentowe zmniejszenie obszaru rany wyniosło 80,6±6% w grupie Fibracol Plus® i 61,1±26% w grupie opatrunków z gazy (p=0,4692);
- redukcja powierzchni owrzodzenia o ≥ 75%: po pełnym okresie leczenia, zmniejszenie powierzchni owrzodzenia o co najmniej 75% odnotowano u 39/50 (78%) pacjentów leczonych opatrunkiem Fibracol Plus®, w porównaniu do 15/25 (60%) pacjentów z grupy stosującej gazę z solą fizjologiczną (p=0,1737);
- czas do redukcji powierzchni owrzodzenia o ≥ 75%: średni czas do ≥ 75% wygojenia owrzodzeń wynosił 3,46±0,4 (mediana 2 tygodnie) tygodnia w grupie Fibracol Plus® i 3,72±0,5 (mediana 4 tygodnie) tygodnia w grupie stosującej gazę z solą fizjologiczną (p=0,2551 dla porównania median),
- całkowite wygojenie owrzodzenia po pełnym okresie leczenia odnotowano u 24/50 (48%) pacjentów leczonych opatrunkiem Fibracol Plus® i 9/25 (36%) pacjentów z grupy stosującej gazę z solą fizjologiczną, (p=0,3933);
- czas do całkowitego wygojenia owrzodzenia: średni czas do całkowitego wygojenia owrzodzeń wynosił 6,2±0,4 tygodnia w grupie Fibracol Plus® i 5,8±0,4 tygodnia w grupie stosującej gazę z solą fizjologiczną;
- ocena zadowolenia pacjentów ze stosowanego opatrunku (w porównaniu do poprzednio stosowanych terapii): pacjenci z grupy Fibracol Plus® raportowali wyższy poziom satysfakcji, w porównaniu do grupy leczonej gazą z solą fizjologiczną, co związane było z łatwością użycia oraz skróconym czasem koniecznym do każdorazowego opatrywania rany;
- redukcja powierzchni owrzodzenia, z uwzględnieniem czasu jego występowania - po okresie 8 tygodni u pacjentów stosujących Fibracol Plus® doszło do istotnie statystycznie większej redukcji powierzchni ran, w porównaniu z grupą kontrolną (p = 0,0049).

Profil bezpieczeństwa:

- liczba zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych: w obu grupach zaobserwowano porównywalną liczbę zdarzeń niepożądanych;
- w przypadku 6/75 pacjentów zdarzenia niepożądane były powodem rezygnacji z badania.

5.2.3. OCENA EFEKTYWNOŚCI OPATRUNKU SORBALGON® W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ

Yi i wsp. 2012 [13]

Przypadek opisany w badaniu Yi i wsp. [13] dotyczył 9-letniej pacjentki z ciężkimi owrzodzeniami podudzi, występującymi w przebiegu erytromegalii pierwotnej (erytromegalia stwierdzona także u matki – do okresu ciąży i porodu zaostrenia co 2-3 miesiące, następnie ich całkowite ustąpienie). W wywiadzie wykazano 5-letnią historię zaczerwienienia, bólu i ocieplenia kończyn dolnych. Dolegliwości te miały charakter napadowy i pogarszały się przy wysiłku fizycznym oraz narażeniu na światło słoneczne. Ulegały natomiast poprawie pod wpływem obniżenia temperatury. W badaniu fizykalnym ujawniono zaczerwienienie, ocieplenie i opuchliznę kończyn dolnych, bez zaburzeń sensorycznych. Na obu podudziach obecne były owrzodzenia (płaskie dno rany, zaczerwienione, obrzęknięte krawędzie). Największa z ran zlokalizowanych na podudziu lewym miała wymiary 42 mm × 51 mm, natomiast na prawym – 55 mm × 78 mm. W obrębie ran zaobserwowano także żółtawą wydzielinę i strupy o dużej grubości. Weryfikacja w badaniu histopatologicznym wykazała, iż owrzodzenia sięgają podskórnej tkanki tłuszczowej. Zauważono również degenerację fibrynowid (włóknika) w ścianie małego naczynia krwionośnego, przebiegającą z zapaleniem tkanki łącznej oraz naciekiem komórkowy, złożony w przeważającej części z limfocytów oraz kilku neutrofilii. W badaniach laboratoryjnych odnotowano podwyższoną liczbę płytek krwi ($767 \times 10^9/l$, przy normie: $100-300 \times 10^9/l$). Analiza kultur bakteryjnych wykazała obecność *Enterobacter cloacae*. Badanie dopplerowskie z kolei – nieprawidłowości w morfologii tętnicy biodrowej zewnętrznej i wspólnej.

Zastosowane leczenie

- opatrunki: Sorbalgon®, Atrauman AG®,
- aspiryna (100 mg/dobę),
- glicyryzyna (zastrzyki, produkt leczniczy Stronger Neo Minophagen C®),
- tabletki z szałwi czerwonejkorzeniowej.

Okres leczenia i obserwacji: 2 tygodnie.

Skuteczność zastosowanego leczenia:

- unormowanie liczby płytek krwi – zaobserwowane po pełnym okresie leczenia,
- wygojenie owrzodzeń – po pełnym okresie leczenia zaobserwowano wygojenie ran na obu podudziach; w opinii Autorów badania zastosowanie opatrunków Sorbalgon® oraz Atrauman AG® pozwoliło na skrócenie czasu gojenia, względem opatrunków standardowych oraz utrzymanie lepszej czystości ran.

Profil bezpieczeństwa: Nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

5.2.4. ZESTAWIENIE EFEKTÓW KLINICZNYCH OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE® ORAZ KOMPARATORÓW W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH OWRZODZEŃ

W niniejszym rozdziale dokonano porównania wyników i wniosków ze zidentyfikowanych badań dla interwencji wnioskowanej, tj. opatrunku DibuCell Active® i komparatorów: Suprasorb C®, Fibracol Plus® i Sorbalgon® (dla opatrunku Medisorb H® nie zidentyfikowano żadnych badań). W zestawieniu pominięto badania Chilarski i wsp. 2007 [6] oraz Chilarski i wsp. 2004 [7], z uwagi na to, że zastosowany w nich opatrunek z bibutyrylochityny charakteryzował się innym utkaniem niż DibuCell Active®.

Tabela 33. Zestawienie metodologii badań zidentyfikowanych dla opatrunku DibuCell Active® i komparatorów.

Interwencja/ badanie [ref]	Metodyka badania	Uwzględniona populacja	Stosowana terapia owrzodzeń	Okres leczenia/ obserwacji
DibuCell Active® – badanie ULCERUS 1/2014 [1]-[4]	RCT, pojedynczo zaślepienie, wieloośrodkowe	Pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji	-grupa badana: DibuCell Active®+Biatain Ag® (N=80) - grupa kontrolna: Biatain Ag® (N=80)	ok. 9 tygodni/ok. 11 tygodni
DibuCell Active® – Szkiler i wsp., 2019 [5]	Obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, opis serii przypadków	Pacjenci geriatryczni (≥84 r.ż), z odleżynami lub ranami pourazowymi	DibuCell Active®+opatrunek wierzchni Solvaline® N, lekko nawilżony SutriSeptem®, i opatrunek chłonny Vliwazell®	do 6 tygodni
Suprasorb C® – badanie Piatkowski i wsp. 2012 [10]	RCT, prawdopodobnie otwarte, jednoośrodkowe	Pacjenci z odleżynami	-grupa badana: Suprasorb C®+ Suprasorb P® (N=5) - grupa kontrolna: Suprasorb P® (N=5)	21 dni (3 tygodnie)
Suprasorb C® - Andriessen i wsp. 2009 [11]	RCT, pojedynczo zaślepienie, jednoośrodkowe	Pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami nóg pochodzenia żylnego, bez cech infekcji	-grupa badana I: Suprasorb C®+ Suprasorb P® (N=4), - grupa badana II: Suprasorb P® (N=4), - grupa kontrolna: gaza parafinowa (N=4)	28 dni (4 tygodnie)
Fibracol Plus® - Donaghue i wsp. 1998 [12]*	RCT, otwarte, prawdopodobnie jednoośrodkowe	Pacjenci z owrzodzeniami stóp (zespół stopy cukrzycowej)	-grupa badana: Fibracol Plus® (N=50) - grupa kontrolna: standardowa gaza nasączona solą fizjologiczną (N=25)	8 tygodni
Sorbalgon® - badanie Yi i wsp. 2012 [13]	Opis przypadku	Pacjentka z ciężkimi owrzodzeniami podudzi w przebiegu erytromegalii pierwotnej	Sorbalgon® + Atrauman AG®	2 tygodnie

* Brak pełnych danych odnoszących się do metodyki oraz wyników badania (ze szczególnym uwzględnieniem analizy profilu bezpieczeństwa oraz satysfakcji pacjentów) wynikające z dostępności wyłącznie niekompletnej wersji publikacji (brak dwóch stron tekstu).

Tabela 34. Zestawienie wyników dla najważniejszych punktów końcowych z badań RCT zidentyfikowanych dla opatrunku DibuCell Active® i komparatorów.

Interwencja/ badanie [ref]	Skuteczność					Bezpieczeństwo
	Całkowite wygojenie owrzodzeń	Prędkość gojenia się owrzodzeń	Nasilenie bólu	Jakość życia	Pozostałe punkty końcowe	
DibuCell Active® – badanie ULCERUS 1/2014 [1]-[4]	<p>DibuCell Active® + Biatain Ag® vs Biatain Ag®: brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa całkowitego wygojenia owrzodzenia (34,78% vs 38,24%).</p> <p>U 4 (100%) pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami żylnymi i zdiagnozowaną cukrzycą typu II, w grupie badanej przewlekłe owrzodzenia uległy całkowitemu zagojeniu w czasie 8 do 10 tygodni terapii.</p>	<p>DibuCell Active® + Biatain Ag® vs Biatain Ag®:</p> <p>a) istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większa stała prędkość gojenia się owrzodzenia w subpopulacji osób z ciśnieniem tętniczym w normie (mediana: 0,21 cm²/dobę vs 0,14 cm²/dobę);</p> <p>b) istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsza prędkość gojenia się owrzodzenia w subpopulacji osób z nadciśnieniem (mediana: 0,14 cm²/dobę vs 0,19 cm²/dobę);</p> <p>c) brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stałej prędkości gojenia się owrzodzenia w populacji ogólnej, subpopulacji z prawidłową masą ciała/nadwagą czy otyłością, - % zmiany pola powierzchni owrzodzenia pomiędzy wizytami A1-A9 w badaniu 	<p>DibuCell Active® + Biatain Ag® vs Biatain Ag®: brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa zmniejszenia nasilenia bólu pomiędzy wizytami A1-A9, a także ryzyka zwiększenia nasilenia bólu czy braku zmian w nasileniu bólu pomiędzy wizytami A1-A9.</p>	<p>DibuCell Active® + Biatain Ag® vs Biatain Ag®:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko bycia smutnym/przygnębionym podczas wizyty follow-up; - brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w pozostałych domenach jakości życia 	<p>DibuCell Active® + Biatain Ag® vs Biatain Ag®: brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwa wystąpienia wysięku z rany o różnym charakterze czy kolorze. Degradacja opatrunku DibuCell Active® w ranie w większości przypadków oceniona jako umiarkowana przez Badaczy a przyleganie jako dobre. 	<ul style="list-style-type: none"> - istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsza częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym ok. 11 tygodni w grupie badanej (DibuCell Active® + Biatain Ag®) niż w kontrolnej (Biatain Ag®); - nieciężki przebieg: 57 (98,28%) zdarzeń; - jedyne ciężkie zdarzenie niepożądane - niedokrwienne udar mózgu zakończony śmiercią pacjenta w grupie kontrolnej (niezwiązany z zastosowanym leczeniem); - najczęściej występujące zdarzenia niepożądane: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (łącznie 29 zdarzeń), głównie owrzodzenie skóry, ból owrzodzenia żylnego i świąd; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (łącznie 6 zdarzeń) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (łącznie 5 zdarzeń); - w przypadku 4 zdarzeń (6,8% wszystkich zgłoszonych zdarzeń), u 2 pacjentów w grupie badanej, uznano związek z badanym wyrobem za możliwy.
Suprasorb C® – badanie Piatkowski i wsp. 2012 [10]	<ul style="list-style-type: none"> - po 14 dniach całkowite wygojenie u 2 (40% chorych w grupie badanej vs 0% w grupie kontrolnej); - po 21 dniach u 5 (100%) w grupie badanej w porównaniu z 	<p>Szybsze rozpoczęcie gojenia i wygojenie ran w grupie badanej</p>	<p>Brak dyskomfortu lub zwiększenia nasilenia bólu podczas zmiany opatrunku</p>	<p>-</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dobra akceptacja opatrunków przez pacjentów i klinicystów; - szybsza i większa redukcja procesów zapalnych i przyspieszenie 	<p>Nie zaobserwowano infekcji ani alergii na zastosowane opatrunki.</p>

Interwencja/ badanie [ref]	Skuteczność					Bezpieczeństwo
	Całkowite wygojenie owrzodzeń	Prędkość gojenia się owrzodzeń	Nasilenie bólu	Jakość życia	Pozostałe punkty końcowe	
	4 (80%) w grupie kontrolnej				angiogenezy w grupie badanej niż w kontrolnej	
Suprasorb C® - Andriessen i wsp. 2009 [11]	-	- pomimo braku istotnych statystycznie różnic wykazano trend wskazujący na większą redukcję procentowej powierzchni owrzodzenia w wyniku zastosowania opatrunków Suprasorb C® + Suprasorb P® oraz Suprasorb P® (redukcja powierzchni owrzodzenia odpowiednio o 31,8% i 26,4%) w porównaniu do samej gazy parafinowej (redukcja o 17,2%)	- pacjenci stosujący Suprasorb C® + Suprasorb P® oraz Suprasorb P® odczuwali słabszy ból (1-2 w skali VAS) podczas zmiany opatrunku, w porównaniu z chorymi leczonymi gazą parafinową (4-9 w skali VAS); w 72% zmian opatrunków gaza przywierała do rany.	-	- pomimo braku istotnych statystycznie różnic wykazano trend wskazujący na większą poprawę ciśnienia parcjalnego tlenu, mikrokrążenia i lepszą kondycję łożyska rany w wyniku zastosowania opatrunków Suprasorb C® + Suprasorb P® oraz Suprasorb P®	Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych.
Fibracol Plus® - Donaghue i wsp. 1998 [12]*	- całkowite wygojenie owrzodzenia nastąpiło u wyższego odsetka chorych w grupie badanej, niż kontrolnej (48% vs. 36%), różnica ta nie była istotna statystycznie (p=0,3933)	Fibracol Plus® vs gaza: - większa redukcja obszaru (80,6±6% vs. 61,1±26%) jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie (p=0,4692); - większy odsetek pacjentów z redukcją powierzchni owrzodzenia o ≥75% (78% vs. 60%), różnica ta nie była istotna statystycznie (p=0,1737); - istotna statystycznie redukcja powierzchni rany, (p=0,0049) po uśrednieniu	-	-	-	- liczba zdarzeń niepożądanych: w obu badanych grupach zaobserwowano porównywalną liczbę zdarzeń niepożądanych; - u 6/75 pacjentów zdarzenia niepożądane były powodem rezygnacji z badania.

Interwencja/ badanie [ref]	Skuteczność					Bezpieczeństwo
	Całkowite wygojenie owrzodzeń	Prędkość gojenia się owrzodzeń	Nasilenie bólu	Jakość życia	Pozostałe punkty końcowe	
		powierzchni owrzodzenia w czasie 8 tygodni terapii i przy uwzględnieniu czasu występowania owrzodzenia przed rozpoczęciem terapii, - szybsze wygojenie owrzodzeń występujących od <6 miesięcy, w porównaniu do obecnych przez dłuższy czas ($p < 0,0001$); - istotnie statystycznie wyższą skuteczność przy zastosowaniu wieloczynnikowej analizy wariancji dla zmian powierzchni rany ($p = 0,0401$).				

* Brak pełnych danych odnoszących się do metodyki oraz wyników badania (ze szczególnym uwzględnieniem analizy profilu bezpieczeństwa oraz satysfakcji pacjentów) wynikające z dostępności wyłącznie niekompletnej wersji publikacji (brak dwóch stron tekstu).

Możliwość porównania efektów stosowania opatrunku DibuCell Active® względem komparatorów tj. Suprasorb C® i Fibracolu®, w oparciu o badania RCT są znacznie ograniczone, co wynika z:

- różnic w liczebności chorych: badanie ULCERUS 1/2014 [1]-[4] przeprowadzono na relatywnie wysokiej liczbie 160 pacjentów, w porównaniu z badaniami dla komparatorów, w których brało udział 10 chorych [10], 12 chorych [11] czy 75 chorych [12];
- zróżnicowanego pod względem długości okresu leczenia, który w badaniu ULCERUS 1/2014 [1]-[4] wynosił ok. 9 tygodni, w badaniu [10] – 3 tygodnie, w badaniu [11] – 4 tygodnie, a w badaniu [12] – 8 tygodni;
- populacji pacjentów kwalifikowanych do badań: w badaniach ULCERUS 1/2014 [1]-[4] oraz [11] uczestniczyli pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami nóg pochodzenia żylnego, natomiast w badaniu [10] – pacjenci z odleżynami, a w badaniu [12] owrzodzeniami stóp spowodowanymi cukrzycą;
- różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów uczestniczących w ww. badaniach (np. pod względem pola powierzchni i czasu trwania owrzodzeń);
- różnic w definicjach czy sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych;
- rodzaju interwencji stosowanej w grupie (grupach) kontrolnych.

Niemniej jednak uzyskane wyniki wskazują na:

- podobnie jak w badaniu ULCERUS 1/2014, ogólne dodatkowe korzyści kliniczne płynące z zastosowania opatrunku pierwotnego Suprasorb C® w skojarzeniu z wtórnym opatrunkiem piankowym, względem samego opatrunku wtórnego [10], [11];
- liczbowo większy, ale nieistotny statystycznie odsetek pacjentów z wygojonymi owrzodzeniami pomiędzy komparatorami Suprasorbem C® czy Fibracolem Plus® a interwencjami stosowanymi w grupach kontrolnych w badaniach [10], [12],
- trend wskazujący na większą redukcję procentowej powierzchni owrzodzenia w wyniku zastosowania opatrunków Suprasorb C®+Suprasorb P® względem samego opatrunku wtórnego Suprasorb P® [11];
- dobrą funkcjonalność Suprasorb C® przejawiającą się brakiem dyskomfortu lub zwiększenia nasilenia bólu podczas zmiany tego opatrunku [10], [11];
- zasadniczo dobry profil bezpieczeństwa komparatorów przejawiający się brakiem alergii, infekcji [10] czy wystąpienia zdarzeń niepożądanych [11] w przypadku Suprasorb C®, czy porównywalną liczbą zdarzeń niepożądanych względem grupy kontrolnej (gazy) w przypadku Fibracolu Plus®.

Tabela 35. Zestawienie wyników z badań o niższej wiarygodności zidentyfikowanych dla opatrunku DibuCell Active® i komparatora.

Interwencja/ badanie [ref]	Skuteczność	Bezpieczeństwo
DibuCell Active® –	Pacjent 1: redukcja powierzchni odleżyny na kości krzyżowo-ogonowej z wyjściowo 22,93 cm ² do 10,43 cm ² po 6 tygodniach, redukcja owrzodzenia na krętarzu	Nie oceniano.

Interwencja/ badanie [ref]	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Szkiler i wsp. 2019 [5]	<p>kulszowym z wyjściowo 1,66 cm² do 0,57 cm²;</p> <p>Pacjent 2: redukcja powierzchni odleżyny na nodze lewej z 5,80 cm² do 3,16 cm² po 4 tygodniach; redukcja powierzchni odleżyny na nodze prawej z 8,82 cm² do 6,50 cm² po 4 tygodniach;</p> <p>Pacjent 3: redukcja powierzchni odleżyny z 4,71 cm² do 2,52 cm² po 4 tygodniach;</p> <p>Pacjent 4: redukcja powierzchni rany od ponad 31 cm² do 18,18 cm² po 20 dniach.</p>	
Sorbalgon® - badanie Yi i wsp. 2012 [13]	<ul style="list-style-type: none"> - unormowanie liczby płytek krwi, - wygojenie owrzodzeń u pacjentki. 	Nie oceniano.

W przypadku opatrunku Sorbalgon®, zidentyfikowano zaledwie opis pojedynczego przypadku pediatrycznej pacjentki z ciężkimi owrzodzeniami podudzi, występującymi w przebiegu erytromegalii pierwotnej [13], którego wyniki wskazują na korzyści ze stosowania opatrunku Sorbalgon® wraz z Atrauman Ag®. W żadnym z badań dedykowanych DibuCell Active® nie uwzględniono populacji chorych z owrzodzeniami o podobnej etiologii, stąd nie ma możliwości porównania skuteczności obu interwencji. Z kolei dla opatrunku Medisorb H® nie odnaleziono żadnych badań, zarówno RCT jak i o niższej wiarygodności.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 badania o niższej wiarygodności, obserwacyjne, przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: Szkiler i wsp. 2019 [5], Chilarski i wsp. 2007 [6], Chilarski i wsp. 2004 [7].

W badaniu Szkiler i wsp. 2019 [5], stanowiącym opis serii 4 przypadków leczonych opatrunkiem DibuCell Active® do 6 tygodni wykazano, że analizowana interwencja charakteryzowała się wysoką skutecznością w leczeniu ran przewlekłych jak również rozległych ran pourazowych występujących u osób starszych (≥ 84 r.ż.). Dotyczyło to odleżyn V stopnia (wg Torrance'a), głębokich i przebiegających z obecnością kieszeni drążących oraz umiejscowionych w obszarach znacznie utrudniających gojenie (np. okolicy krzyżowej u chorego leżącego, z częstymi biegunkami). Warto zwrócić uwagę, iż omawiany opatrunek pozwolił na znaczną poprawę stanu ran i zmniejszenie ich powierzchni nawet 2-3 krotnie, w przypadkach, gdy były one obecne przez wiele miesięcy lub lat, bez wcześniejszej, satysfakcjonującej odpowiedzi na inne strategie leczenia. Ponadto, zastosowanie DibuCell Active® umożliwiło także istotne zmniejszenie powierzchni rozległej rany pourazowej, występującej u 90-letniej pacjentki [5].

W dwóch badaniach Chilarski i wsp. 2007 [6] i Chilarski i wsp. 2004 [7], opatrunki z dibutyrylochityny (DBC), choć charakteryzujące się innym rodzajem utkania niż DibuCell Active®, także wykazały wysoką skuteczność w leczeniu oparzeń (stopnia IIA-IIIB) oraz ran pooperacyjnych i/lub pourazowych (w tym przewlekłych) w populacji pediatrycznej. Wśród pacjentów z oparzeniami wszystkie rany uległy całkowitemu zagojeniu w czasie 1-2 tygodni. Proces gojenia przebiegał szybko i prawidłowo (analogicznie do gojenia „pod strupem”). Podobny czas gojenia dotyczył ran pooperacyjnych i/lub pourazowych, przy czym zastosowanie tego typu opatrunków pozwalało także unikać kolejnych zabiegów operacyjnych, a nawet przeszczepu skóry. W przypadku chorych z przewlekłymi, rozległymi ranami poobrażeniowymi, z obnażeniem kości, po długotrwałym leczeniu, jednorazowa aplikacja opatrunków z DBC umożliwiła zagojenie się ran po 2-3 tygodniach. Warto także zaznaczyć, iż opatrunki z dibutyrylochityny stanowią skuteczną strategię zaopatrywania ran, przykładowo, w przypadku oparzeń elektrycznych, przygotowującą do przeszczepu skóry, będącego następnym krokiem terapii [6], [7].

Szczegółowy opis metodologii i charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów uwzględnionych w badaniach o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania w rozdziale 14.4, szczegółowe omówienie wyników i wniosków w rozdziale 14.5, natomiast ocena jakości metodologicznej w skali NICE w rozdziale 14.8.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OPATRUNKU DIBUCCELL ACTIVE®

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania opatrunku DibuCell Active® przeszukano poniższe bazy/strony internetowe, w celu odnalezienia innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) w tym publikacji niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, a dotyczących zdarzeń/działań niepożądanych:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada* (HC),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*;
- bazę EUDAMED;
- stronę producenta dedykowaną opatrunkowi DibuCell Active®.

Ponadto kontaktowano się z Zamawiającym, w celu uzyskania dodatkowych materiałów, mogących mieć znaczenie w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa analizowanego wyrobu medycznego.

Na stronach EMA, FDA, HC, URPLWMIPIB i Lareb nie zidentyfikowano żadnych przydatnych materiałów, co wynika zapewne z faktu, że DibuCell Active® jest wyrobem medycznym dostępnym głównie na terenie Polski.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 2 referencje:

- ulotkę dla pacjenta wraz z instrukcją aplikacji, dołączone do wyrobu medycznego DibuCell Active® [8];
- Ocenę kliniczną wyrobu medycznego DibuCell Active® (Celther Act) z 2017 roku [9], otrzymaną od Zamawiającego.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania opatrunku DibuCell Active® na podstawie ulotki dla pacjenta [8]

Działania niepożądane

W czasie stosowania opatrunku DibuCell Active® może dojść do pojawienia się: bólu kończyny, stanu zapalnego, pojawienia się kolejnego owrzodzenia w okolicy zmiany pierwotnej (bardzo rzadko, powikłanie to stwierdzono u jednego pacjenta). W przypadku zaobserwowania takich objawów należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Jeśli w trakcie stosowania opatrunku DibuCell Active® pojawi się odczyn alergiczny (zaczerwienienie, obrzęk w otoczeniu rany) lub zapalny, zaleca się konsultację z lekarzem.

Przeciwwskazania

Rany z cechami infekcji, o której świadczy: szklistość rany, nasilone miejscowe dolegliwości bólowe, wzmożone ucieplenie i zaczerwienienie okolicy rany, duża ilość włókniaka, zwiększony lub ropny wysięk i nieprzyjemny zapach wydzieliny. Nie należy również stosować opatrunku DibuCell Active® u kobiet w ciąży, w okresie karmienia piersią oraz u dzieci, a także w przypadku uczulenia na którykolwiek składnik opatrunku.

Interakcje

Nie są znane interakcje opatrunku DibuCell Active® z lekami.

Sposób użycia

Opatrunek nakłada się na wcześniej oczyszczoną (mechanicznie lub enzymatycznie) ranę bez cech infekcji. Przed nałożeniem opatrunku należy umyć ręce wodą z mydłem, a następnie nałożyć jednorazowe rękawiczki (zgodnie z strategią czystych rąk wg WHO). Ranę należy przemyć jałowym 0,9% NaCl, a następnie środkiem antyseptycznym. Nie należy przemywać rany wodą utlenioną, chloraminą ani akrydyną. Opakowanie opatrunku należy rozerwać oburącz w oznaczonym miejscu. Przed nałożeniem opatrunku należy go dostosować do wymiarów i kształtu rany (przyciąć), tak aby wystawał maksymalnie na około 0,5 cm poza jej obręb. Następnie należy przyłożyć opatrunek i lekko przycisnąć, tak aby się przykleił. Jeśli proces ten jest utrudniony – z uwagi na zbyt małą ilość wydzieliny – należy zwilżyć opatrunek jałowym 0,9% NaCl. Opatrunek DibuCell Active® należy następnie przykryć wtórnym opatrunkiem chłonnym, korzystnie opatrunkiem piankowym. Przyłożony opatrunek chłonny należy stosować zgodnie z jego instrukcją. W przypadku ran, których powierzchnia przekracza wielkość jednego opatrunku, należy nałożyć taką liczbę opatrunków DibuCell Active® oraz opatrunków chłonnych, aby pokryć całość rany; opatrunki nie powinny zachodzić na siebie więcej niż 0,5-centymetrowym marginesem. Opatrunek DibuCell Active® nie należy zdejmować, z wyjątkiem sytuacji, gdy w ranie pojawiają się cechy wskazujące na infekcję, o której świadczą: szklistość rany, nasilone miejscowe dolegliwości bólowe, wzmożone ucieplenie i zaczerwienienie okolicy rany, duża ilość włókniaka, zwiększony lub ropny wysięk i nieprzyjemny zapach wydzieliny. W takim przypadku należy zgłosić się do lekarza w celu usunięcia opatrunku i oczyszczenia rany. Powrót do leczenia opatrunkiem DibuCell Active® jest możliwy po opanowaniu infekcji. Opatrunek samoistnie ulegnie degradacji w obrębie rany – czas degradacji jest zależny m.in. od ilości wysięku i trwa od 1 do 3 tygodni. W tym okresie struktura opatrunku ulega powolnemu zacieraniu się. Kolejny opatrunek należy nałożyć w miejscu, gdzie struktura poprzedniego uległa zatarciu, z zachowaniem maksymalnego 0,5-cm marginesu, nachodzącego na poprzednią warstwę. Ten schemat aplikacji opatrunków powinno się kontynuować do całkowitego wygojenia się rany. Pacjenci do tej pory nieleczeni z powodu nadciśnienia tętniczego w trakcie leczenia opatrunkiem DibuCell Active® powinni kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku stwierdzenia wartości ciśnienia tętniczego powyżej zakresu wartości

referencyjnych ($\geq 140/\geq 90$ mmHg) zaleca się zgłoszenie do lekarza w celu włączenia leczenia hipotensyjnego. W przypadku osób chorujących na nadciśnienie tętnicze w czasie trwania leczenia opatrunkiem DibuCell Active® należy zwrócić szczególną uwagę na systematyczną kontrolę wartości ciśnienia tętniczego. W razie stwierdzenia niezadowalającego jego wyrównania należy zmodyfikować stosowane leczenie, aby obniżyć poziom ciśnienia tętniczego. Opatrunki powinny być stosowane wyłącznie w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.

Uwagi

Nie ekspozować miejsca z nałożonym opatrunkiem na działanie ciepła (poduszek, koców elektrycznych, termoforów, lamp, sauny, słońca itp.). W czasie stosowania opatrunku DibuCell Active® zabrania się kąpieli wodnych leczonej okolicy. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości związanych z przebiegiem procesu gojenia i leczenia, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. W przypadku podejrzenia lub pojawienia się cech infekcji (szklistość rany, nasilone miejscowe dolegliwości bólowe, wzmożone ucieplenie i zaczerwienienie okolicy rany, duża ilość włókniaka, zwiększony lub ropny wysięki nieprzyjemny zapach wydzieliny) należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. W przypadku niewykorzystania całego opatrunku podczas dopasowywania jego wielkości do rany, niewykorzystane fragmenty opatrunku nie mogą być wykorzystane przy kolejnej wizycie lekarskiej z powodu niezachowania sterylności oraz ryzyka infekcji bakteryjnej. Nie używać w przypadku stwierdzenia uszkodzenia opakowania jednostkowego.

Środki ostrożności

Opatrunku nie należy stosować na rany z cechami infekcji oraz po upływie terminu ważności.

Przechowywanie

Opatrunki należy przechowywać w oryginalnie zamkniętym opakowaniu, w miejscu nienasłonecznionym, w temperaturze od 5 do 30°C.

Utylizacja

Opakowania po opatrunkach należy usuwać zgodnie z zasadami utylizacji materiałów opakowaniowych, a niewykorzystane fragmenty zgodnie z zasadami utylizacji materiałów biologicznych.

Ostrzeżenia

Produkt jednorazowy, przeznaczony do użycia zewnętrznego.

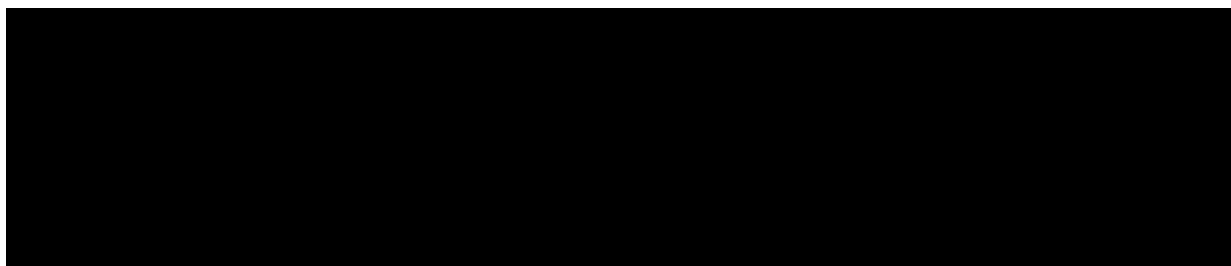
Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania opatrunku DibuCell Active® na podstawie Oceny klinicznej wyrobu medycznego DibuCell Active® (Celther Act) z 2017 roku [9]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Wyrób medyczny DibuCell Active® jest dobrze tolerowany przez pacjentów i cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Notowane w trakcie jego stosowania zdarzenia niepożądane (ból kończyny, stan zapalny, świąd) są zazwyczaj przewidywalne, typowe dla analizowanej jednostki chorobowej i charakteryzują się w przeważającej większości przypadków nieciężkim nasileniem. Przed zastosowaniem opatrunku DibuCell Active® należy pamiętać o odpowiednim oglądnięciu rany w celu wykluczenia cech infekcji, a następnie odpowiednim oczyszczeniu rany, z zastosowaniem środka antyseptycznego. W trakcie terapii wskazane jest monitorowanie pacjenta pod kątem wystąpienia cech infekcji rany takich jak: szklistość rany, nasilone miejscowe dolegliwości bólowe, wzmożone ucieplenie i zaczerwienienie okolicy rany, duża ilość włókniaka, zwiększony lub ropny wysięk i nieprzyjemny zapach wydzieliny. Objawy te wymagają niezwłocznej konsultacji z lekarzem w celu usunięcia opatrunku i oczyszczenia rany. W trakcie leczenia opatrunkiem DibuCell Active® powinno się kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku stwierdzenia wartości ciśnienia tętniczego powyżej zakresu wartości referencyjnych ($\geq 140/\geq 90$ mmHg) zaleca się zgłoszenie do lekarza w celu włączenia leczenia hipotensyjnego. W razie stwierdzenia niezadowalającego jego wyrównania należy zmodyfikować stosowane leczenie, aby obniżyć poziom ciśnienia tętniczego.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, analiz zbiorczych), dotyczących zastosowania opatrunku DibuCell Active® w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

9. DYSKUSJA

Owrzodzenie to ubytek skóry powstały w wyniku procesu chorobowego lub urazu, nie poddający się leczeniu oraz nie prowadzący do odbudowy pod względem anatomicznym i fizjologicznym. Ubytki takie określa się jako przewlekłe, jeżeli nie ulegają one gojeniu przez okres 4-8 tygodni [98]-[100], a zgodnie z definicją przyjętą przez Narodowy Fundusz Zdrowia – przez co najmniej 6 tygodni [91]. Początkowo uszkodzenie tanki obejmować może stosunkowo niewielki obszar, który w wyniku rozwoju odczynu zapalnego ulec może następnie kolonizacji i zakażeniu. Rana przekształca się wtedy w owrzodzenie, które z kolei wymaga specyficznych działań diagnostycznych, leczniczych i pielęgnacyjnych [98]-[100].

Przewlekłe owrzodzenia charakteryzują się zwykle złożoną etiologią i współwystępują z innymi schorzeniami [98]. Można wyróżnić ponad 40 różnych przyczyn ich powstawania. Niezależnie od typu wynikają one jednak z niezdolności organizmu do prawidłowego, samodzielnego zamknięcia rany, które może być związane, między innymi z powtarzającym się podrażnieniem/urazem, stałym naciskiem, niedokrwieniem lub czynnikami związanymi z chorobą podstawową [101], [102]. Najczęściej wyróżniane, na podstawie etiologii, typy przewlekłych owrzodzeń obejmują: owrzodzenia pochodzenia żylnego, owrzodzenia tętnicze (niedokrwienne), cukrzycowe, odleżynowe oraz owrzodzenia związane z oparzeniami.

Powstanie przewlekłych owrzodzeń wiąże się ze znaczącą utratą jakości życia pacjentów. Są one bowiem związane z długotrwałym bólem i dyskomfortem fizycznym. Jeżeli owrzodzenie umiejscowione jest w obrębie kończyny dolnej, znacznie utrudnione jest zarówno wstawanie czy chodzenie, jak i siedzenie z opuszczonymi nogami, pozycje te nasilają bowiem dolegliwości bólowe w miejscu owrzodzenia. Ponadto, rozległe owrzodzenia, szczególnie o długotrwałym przebiegu, prowadzić mogą do trwałej, ciężkiej niepełnosprawności [98], [99].

Problem owrzodzeń (trudno gojących się ran) jest powszechny; szacuje się, że w krajach rozwiniętych przewlekłe rany występują nawet u 1-2% populacji; w szczególności u osób w podeszłym wieku. Leczenie owrzodzeń jest nie tylko ogromnym wyzwaniem terapeutycznym, wymagającym wdrożenia długotrwałego, wielokierunkowego leczenia, ale także znacznym problemem ekonomicznym – szacuje się, że w Europie leczenie przewlekłych ran pochłania ok. 2% budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia [34].

Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu owrzodzeń przewlekłych odnoszą się do postępowania zgodnego ze strategią TIME. Zalecane leczenie powinno być oparte na działaniach obejmujących kontrolę tkanki obecnej w ranie, a zatem konieczne jest odpowiednie oczyszczenie owrzodzenia (np. metodą enzymatyczną, chirurgiczną, biologiczną, autolityczną) oraz kontrola infekcji i/lub stanu zapalnego poprzez stosowanie środków ogólnoustrojowych lub miejscowych (powierzchniowych).

Dodatkowo, wspomniany schemat leczenia obejmuje także utrzymanie wilgotnego środowiska rany poprzez zastosowanie odpowiednich opatrunków specjalistycznych, jak również dbałość o utrzymanie prawidłowego stanu brzegu rany [104]-[115].

Kluczową częścią terapii przewlekłych owrzodzeń jest właściwy dobór opatrunku. Jest to decyzja uzależniona od rodzaju tkanki jaka dominuje w obrębie rany. Jeżeli natomiast owrzodzenia zawierają mieszane typy tkanek, ważne jest, aby wziąć pod uwagę główne czynniki wpływające na gojenie rany o danej etiologii. Opatrunki stosowane są w połączeniu z odpowiednim przygotowaniem łożyska rany, ogólnoustrojową antybiotykoterapią, odciążeniem i kontrolą choroby podstawowej [112].

Z uwagi na wciąż wysokie zapotrzebowanie na opatrunki ułatwiające gojenie się przewlekłych ran, nieustannie poszukuje się nowych substancji czy materiałów wspomagających ten proces. W ostatnich latach pojawiły się liczne doniesienia, że chityna oraz jej pochodne, w tym dibutyrylochityna, są obiecującymi biomateriałami w leczeniu przewlekłych owrzodzeń. Wykazano, że chityna przyspiesza proces gojenia się ran poprzez korzystny wpływ na procesy ziarninowania, naskórkowania oraz bliznowacenia, odgrywające kluczową rolę w fizjologicznym procesie gojenia. Chityna ponadto aktywuje makrofagi, stymuluje proliferację fibroblastów oraz oddziałuje na waskularyzację [34].

Aktualnie w Polsce, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 września 2020 roku [90], w leczeniu przewlekłych owrzodzeń jest refundowanych ponad kilkadziesiąt opatrunków, w 14 grupach limitowych. Pomimo szerokiej gamy dostępnych opatrunków, w wykazie nie znajdują się wyroby medyczne zawierające w swoim składzie pochodne chityny (dibutyrylochitynę) jak również opatrunki w pełni biodegradowalne w środowisku rany.

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) wyrobu medycznego DibuCell Active® (aktywny, biodegradowalny opatrunek) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

Opatrunek DibuCell Active® zbudowany jest z nowoczesnego, biodegradowalnego materiału – ura wymagają wymiany w trakcie ich stosowania, co zapobiega uszkodzeniom nowo powstałych tkanek a ponadto w badaniach *in vitro* nie stwierdzono ich cytotoksyczności na fibroblasty i keratynocyty ludzkie. W niektórych badaniach zaobserwowano również, że DBC może wykazywać działanie hemostatyczne (tj. hamować krwawienie z ran, nie wpływając jednocześnie na czynniki krzepnięcia) czy bakteriobójcze, na bakterie gram-dodatnie (*Staphylococcus aureus*), gram-ujemne (*Escherichia coli*) oraz grzybobójcze (*Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans*) [5], [9], [34]. Porowata struktura 3D opatrunku umożliwia stworzenie w obrębie rany optymalnego mikrośrodowiska

promującego proces gojenia. Zapewnia on prawidłową termoregulację, właściwą wymianę gazową, odpowiednią wilgotność oraz pozwala na ewakuację nadmiaru wydzieliny. Dodatkowo opatrunek ten stanowi mikroszkielet dla migrujących komórek biorących udział w ziarninowaniu i naskórkowaniu [8], [34].

Zgodnie z zaleceniami w ulotce dla pacjenta, opatrunek DibuCell Active® stosuje się na rany nie wykazujące cech infekcji, uprzednio oczyszczone (mechanicznie lub enzymatycznie), zdezynfekowane. Wielkość opatrunku dostosowuje się do powierzchni i kształtu rany, odpowiednio go przycinając, tak aby wystawał maksymalnie na około 0,5 cm poza jej obręb. Opatrunek DibuCell Active® należy następnie przykryć wtórnym opatrunkiem chłonnym, korzystnie opatrunkiem piankowym [8].

W niniejszej analizie zidentyfikowano i uwzględniono łącznie 4 badania dotyczących zastosowania opatrunku z dibutyrylochityny: 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie ULCERUS 1/2014 [1]-[4] i 3 obserwacyjne badania o niższej wiarygodności: Szkiler i wsp. 2019 [5], Chilarski i wsp. 2007 [6] i Chilarski i wsp. 2004 [7].

Dwuramienne, pojedynczo zaślepione (w odniesieniu do pacjentów), przeprowadzone w układzie grup równoległych badanie kliniczne ULCERUS 1/2014 [1]-[4], stanowiące podstawę niniejszej analizy klinicznej, zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) opatrunku DibuCell Active® [wcześniejsza nazwa: Celther Act] stosowanego wraz z opatrunkiem wtórnym Biatain Ag® względem samego opatrunku Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzona z zastosowaniem narzędzia *Cochrane Collaboration* wykazała ogólnie niejasne ryzyko, wynikające głównie z braku danych na temat ukrycia kodu alokacji, przedstawienia wyników dla niektórych punktów końcowych (np. np. jakości życia w innych domenach niż nastroj) jedynie w skrótowy, opisowy sposób czy wykluczenia z analizy statystycznej danych pacjentów, z co najmniej jednym poważnym naruszeniem protokołu. [REDACTED]

[REDACTED] Wiarygodność badań o niższej wiarygodności tj. Szkiler i wsp. 2019 [5], Chilarski i wsp., 2007 [6] i Chilarski i wsp., 2004 [7] oceniono na odpowiednio 5, 6 oraz 4 punkty w skali NICE.

Populacje wnioskowaną stanowią pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami. Zgodnie z kryteriami włączenia, w badaniu ULCERUS 1/2014 [1]-[4] uczestniczyli pacjenci dorośli, z owrzodzeniami płaskimi i płytkimi, bez klinicznych cech infekcji oraz po wcześniejszym oczyszczeniu chirurgicznym lub enzymatycznym, zlokalizowanych w obrębie podudzia kończyny dolnej (pomiędzy kostką a kolanem) o wielkości 5-50 cm². Wymagany w kryteriach włączenia wskaźnik kostka-ramię mieścił się w zakresie od 0,8-1,1 a ciśnienie na paluchu wynosiło powyżej 50 mmHg. Wynik USG Doppler powinien wskazywać na refluks w obrębie żył powierzchownych lub głębokich lub na obecność niewydolnych

perforatorów lub na obecność zmian pozakrzepowych w żyłach głębokich, wskazując na owrzodzenia pochodzenia żylnego. Czas utrzymywania się owrzodzenia wynosił od 6 do 46 tygodni, co jest zgodne z ogólnie przyjętą definicją przewlekłych owrzodzeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia [91]. Z kolei w badaniach o niższej wiarygodności populacja pacjentów była bardziej zróżnicowana pod względem etiologii owrzodzenia. W badaniu Szkiler i wsp. 2019 [5] uczestniczyli pacjenci z odleżynami lub ranami pourazowymi, natomiast w badaniach Chilarski i wsp. 2007 [6] oraz Chilarski i wsp. 2004 [7] – pacjenci pediatryczni z ranami różnego pochodzenia, w tym ranami pooparzeniowymi lub pourazowymi. Owrzodzenia/rany określono jako przewlekłe w przypadku 2/4 pacjentów w badaniu Szkiler i wsp. 2019 [5] – u jednego chorego z odleżyną V stopnia nie sprecyzowano czasu jej obecności, przy czym biorąc pod uwagę głębokość rany można przypuszczać, że jej charakter był przewlekły. Z kolei opis przypadku pacjentki z raną pourazową goleni wskazuje na ostry charakter tego uszkodzenia [5]. W badaniach Chilarski i wsp. 2007 [6] oraz Chilarski i wsp. 2004 [7] uwzględniono populację pediatryczną pacjentów z ranami pooparzeniowymi, pourazowymi lub pooperacyjnymi, przy czym w większości przypadków opis uszkodzeń wskazuje na ich ostry charakter. Niemniej jednak w publikacji [7] jednoznacznie wskazano, że u 3/16 chorych występowały resztkowe, przewlekłe zmiany po rozległych obrażeniach kończyn, z obnażeniem piszczeli, po wielokrotnych zabiegach i długotrwałym leczeniu. Ponadto u 4/16 pacjentów z ubytkami powłok powstałymi w wyniku ran miażdżonych i u 1/16 pacjentów z oparzeniem elektrycznym, analizowany opatrunek stosowano po usunięciu martwicy tkanek, co wskazuje, że rany najprawdopodobniej nie były świeże. W badaniu [6] zmiany nekrotyczne zostały usunięte u 1/9 pacjentów z raną wypadkową, a u 1/9 pacjentów rany wypadkowe miały charakter przewlekły, z ekspozycją kości piszczelowej.

Populacja pacjentów uczestniczących ww. poszczególnych badaniach była zatem stosunkowo zróżnicowana pod względem etiologii (typu) przewlekłego owrzodzenia. Pod względem częstości występowania przewlekłych owrzodzeń w zależności od ich podłoża i umiejscowienia, wyniki badania przeprowadzonego w Niemczech w roku 2012 wskazują, że najczęściej występującymi owrzodzeniami kończyn dolnych są owrzodzenia pochodzenia żylnego [131], zatem do badania ULCERUS 1/2014 rekrutowano pacjentów z najczęściej występującym typem owrzodzeń [1]-[4]. Ponadto w badaniu ULCERUS 1/2014 przeprowadzono analizę w subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu II, która również stanowi przyczynę powstawania owrzodzeń. W pozostałych badaniach o niższej wiarygodności [5]-[7] uczestniczyli pojedynczy pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami o innej etiologii, w tym z odleżynami, niegójącymi się stanami po rozległych urazach czy oparzeniach.

Na podstawie wyżej wymienionych informacji można stwierdzić, że reprezentatywność populacji w badaniu ULCERUS 1/2014 [1]-[3], stanowiącym podstawę niniejszej analizy klinicznej była wysoka ponieważ uwzględniała pacjentów z najczęściej występującym typem owrzodzeń, z kolei reprezentatywność populacji w badaniu o niższej wiarygodności Szkiler i

wsp. 2019 [5] oceniono jako stosunkowo wysoką, natomiast w przypadku badań Chilarski i wsp. 2007 [6] oraz Chilarski i wsp. 2004 [7] jako niejasną.

W badaniu ULCERUS 1/2014 [1]-[3] interwencję wnioskowaną, tj. opatrunek DibuCell Active® w grupie badanej stosowano wraz z opatrunkiem wtórnym Biatain Ag®. Opatrunek DibuCell Active®, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjentów [8], pozostawiano we wcześniej oczyszczonej, pozbawionej cech infekcji i zdezynfekowanej ranie aż do wchłonięcia; po tym czasie dokładano, w razie potrzeby, kolejną warstwę, z kolei opatrunek Biatain Ag® wymieniano na ranie zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce wyrobu medycznego. Oprócz badanych opatrunków każdy pacjent otrzymywał kompresjoterapię wielowarstwową i w razie potrzeby leczenie przeciwbólowe jako uzupełnienie terapii. W przypadku badania o niższej wiarygodności Szkiler i wsp. 2019 [5] pacjenci stosowali opatrunek DibuCell Active® wraz z opatrunkiem wtórnym Solvaline® N, Vliwazell® [5]. Z kolei w badaniach Chilarski i wsp. 2007 [6] oraz Chilarski i wsp. 2004 [7] pacjentom aplikowano biodegradowalny opatrunek wykonany, podobnie jak DibuCell Active®, z dibutyrylochityny, ale o innym utkaniu niż w analizowanej interwencji, przy czym nie podano informacji czy stosowano dodatkowo opatrunek wtórny.

Zatem reprezentatywność ocenianej interwencji w badaniu ULCERUS 1/2014 [1]-[3], stanowiącym podstawę niniejszej analizy klinicznej oraz w badaniu Szkiler i wsp. 2019 [5] oceniono jako bardzo wysoką, natomiast w badaniach obserwacyjnych Chilarski i wsp. 2007 [6] oraz Chilarski i wsp. 2004 [7] jako niską.

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest duże, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i bardzo wysoką reprezentatywność interwencji w badaniu ULCERUS 1/2014 [1]-[3]. Z kolei w przypadku badań obserwacyjnych Szkiler i wsp. 2019 [5] reprezentatywność populacji i interwencji oceniono jako stosunkowo wysoką, a w badaniach Chilarski i wsp. 2007 [6] oraz Chilarski i wsp. 2004 [7] jako niską.

Zgodnie z ulotką dla pacjenta [8], opatrunek DibuCell Active® należy stosować aż do całkowitego zasklepienia się rany. Długość okresu obserwacji w badaniu ULCERUS 1/2014 [1]-[3] wynosiła około 11 tygodni, w czasie których całkowite wygojenie owrzodzenia zaobserwowano u około 1/3 pacjentów. Dłuższy okres leczenia i obserwacji zapewniłby z pewnością dodatkowych, cennych danych z zakresu skuteczności klinicznej porównywanych schematów terapeutycznych, przy czym należy zaznaczyć, że u części pacjentów owrzodzenia były bardzo rozległe (do 48,75 cm²) [1], [2], a więc wymagające długotrwałej terapii, a u niektórych stosunkowo niewielkie (ok. 5 cm²). Niemniej jednak wydaje się, że przyjęty w badaniu okres obserwacji i leczenia był wystarczający dla porównania

ocenianych interwencji. W przypadku badań o niższej wiarygodności okres leczenia/obserwacji wynosił do 1-3 tygodni w badaniu Chilarski i wsp. 2004 [7] oraz Chilarski i wsp. 2007 [6] oraz do 10 tygodni w badaniu Szkiller i wsp. 2019 [5]. Pomimo, że okres leczenia w badaniach Chilarski i wsp. 2004 [7] oraz Chilarski i wsp. 2007 [6] był relatywnie krótki (1-3 tygodni) to należy zaznaczyć, że tym przedziale czasu u wszystkich pacjentów nastąpiło zagojenie się ran.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej, skuteczność terapii opatrunkiem DibuCell Active® oceniano przy wykorzystaniu punktów końcowych, takich jak: ocena tempa gojenia się owrzodzeń, odsetek pacjentów z wygojonymi owrzodzeniami, analiza nasilenia bólu w skali VAS, ocena jakości życia. Analizowano ponadto charakter i kolor wysięku z rany a także funkcjonalność wyrobu DibuCell Active®, poprzez ocenę jego przylegania do rany i poziom biodegradacji [1]-[4]. W analizie profilu bezpieczeństwa brano pod uwagę przede wszystkim ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych. Omówiono również związek notowanych zdarzeń niepożądanych z dolegliwościami występującymi typowo u pacjentów z owrzodzeniami [1], [2]. Wszystkie wymienione punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa pozwalają na właściwą ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

W badaniu ULCERUS 1/2014 [1]-[3] nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie skuteczności klinicznej pomiędzy grupą badaną stosującą opatrunek DibuCell Active® + Biatain Ag® w porównaniu do grupy kontrolnej, leczonej samym opatrunkiem Biatain Ag® w odniesieniu do głównych punktów końcowych tj. tempa gojenia się owrzodzenia, ja również odsetka pacjentów z wygojonymi owrzodzeniami. Niemniej jednak analiza w podgrupie pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wykazała istotnie statystycznie większe tempo gojenia się owrzodzeń w grupie badanej, w stosunku do grupy kontrolnej. Wyodrębnienie z populacji ogólnej pacjentów z prawidłowym i nieprawidłowym (podwyższonym) ciśnieniem tętniczym w czasie badania ULCERUS 1/2014 odbywało się na pierwszej wizycie na podstawie pomiaru ciśnienia. Celem takiego pomiaru było określenie w populacji pacjentów włączonych do badania częstości występowania nadciśnienia, które jest istotnym czynnikiem wpływającym na stan ogólny chorych, a biorąc pod uwagę, że rzadko towarzyszą mu uchwytnie objawy, wiele osób może być nieświadomych tej nieprawidłowości.

Analizę przeprowadzoną w badaniu oparto na wartości ciśnienia tętniczego zmierzonego podczas pierwszej wizyty rekrutacyjnej, ponieważ wartości ciśnienia tętniczego uzyskane podczas kolejnych wizyt oraz ich potencjalne zmiany mogły wynikać z rozpoczęcia lub zintensyfikowanego leczenia nadciśnienia tętniczego po jego identyfikacji podczas pierwszej wizyty. W grupie badanej 27% osób zadeklarowało nadciśnienie tętnicze, natomiast w grupie kontrolnej – 35%. Niemniej jednak podwyższone wartości ciśnienia krwi podczas pierwszej wizyty rekrutacyjnej wykazano u 42% pacjentów w grupie badanej i 34% w grupie kontrolnej. Spośród pacjentów z grupy badanej, 27% nie było leczonych lekami hipotensyjnymi, a w grupie kontrolnej – 23%; z kolei terapię obniżającą

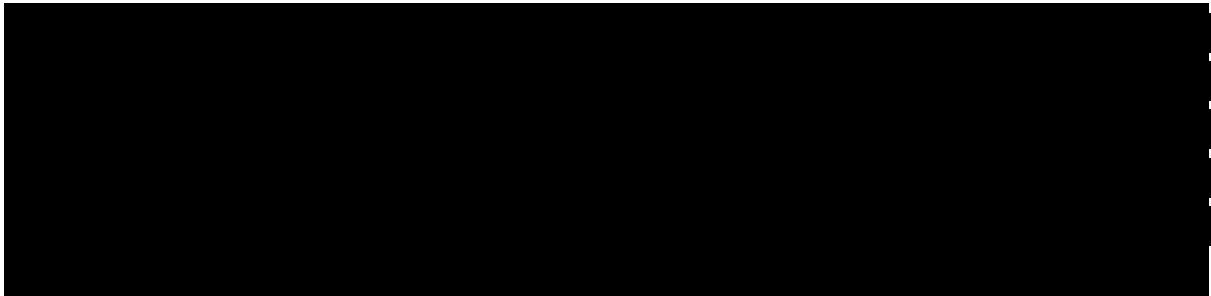
ciśnienie tętnicze krwi stosowało odpowiednio 17% i 10% osób kolejno w grupie badanej i kontrolnej. Jak wykazała przeprowadzona analiza w podgrupach, stosowanie opatrunku DibuCell Active® wiąże się z korzyściami klinicznymi w postaci zwiększenia tempa gojenia się owrzodzenia jedynie w subpopulacji pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia krwi; w grupie chorych z nadciśnieniem odnotowano natomiast większe korzyści w grupie kontrolnej, stosującej sam opatrunek Biatain Ag®. Interpretując uzyskane wyniki należy wziąć pod uwagę różnice mogące wynikać z dysproporcji pacjentów z podwyższonym ciśnieniem tętniczym w obu grupach. W grupie kontrolnej więcej pacjentów było leczonych z powodu nadciśnienia, natomiast w grupie badanej podczas przypadkowego pomiaru ciśnienia u większego odsetka chorych wykryto nieprawidłowości, co wskazuje na większą liczbę pacjentów nieoptymalnie leczonych w tej grupie. Ponadto więcej osób z grupy kontrolnej, w porównaniu do badanej było świadomych nadciśnienia, dzięki czemu mogli być leczeni w tym kierunku.

W związku z tym ogólny stan osób z grupy badanej mógł być gorszy: potencjalnie więcej pacjentów mogło cierpieć z powodu skutków nieleczzonego nadciśnienia, takich jak zaburzone funkcje narządów, bardziej zaostrej miażdżycy tętnic, gorszego ukrwienia skóry, które mogły być przyczyną utrudnienia procesu gojenia się rany. W literaturze opisywany jest ponadto korzystny wpływ niektórych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia na proces gojenia się ran, np. blokerów kanału wapniowego czy efekt ochronny na naczynia krwionośne w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora dla angiotensyny [2], [117], [118]. Może to prowadzić do poprawy ukrwienia i odżywienia skóry a tym samym przyspieszenie procesu gojenia się owrzodzeń. Brak jakiegokolwiek efektu dodania opatrunku DibuCell Active® do standardowej terapii w subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może wynikać z gorszego stanu ogólnego tych pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną, w tym wyższego ogólnego ciśnienia krwi, mniejszej świadomości wystąpienia tego typu zaburzeń, a w rezultacie brakiem odpowiedniej lub nieoptymalnej terapii. W konsekwencji stan ich układu krążenia, a zwłaszcza stan naczyń krwionośnych był gorszy, prawdopodobnie przyczyniając się do gorszego ukrwienia skóry, utrudniającego ponadto proces gojenia się owrzodzenia [2].

Ryzyko związane z opóźnieniem procesu gojenia rany w grupie pacjentów z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego może zostać zminimalizowane, przez podjęcie odpowiednich działań, takich jak wdrożenie odpowiedniego leczenia hipotensyjnego, co zostało podkreślone w ulotce dla pacjenta, dołączonej do wyrobu medycznego DibuCell Active® [8].

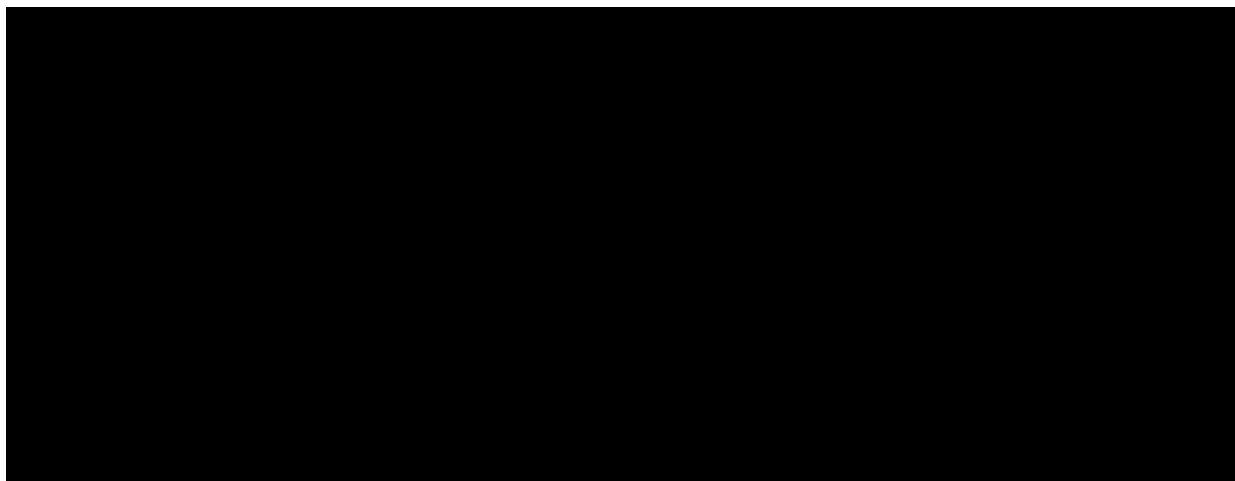
W badaniu ULCERUS 1/2014 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną, leczoną opatrunkiem DibuCell Active® wraz z Biatain Ag® a kontrolną, stosującą sam opatrunek Biatain Ag® w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowicie wygojonymi owrzodzeniami. Rozpatrując prędkość gojenia się owrzodzenia należy wziąć pod uwagę jego wyjściową powierzchnię. Podczas etapu kwalifikacji do badania, mediana powierzchni owrzodzenia w grupie kontrolnej wyniosła 9,63 cm² (min=5 cm², max=48,75 cm²) podczas pierwszej wizyty, a następnie, przy prawidłowym

oczyszczeniu ran mediana powierzchni wyniosła 8,81 cm² (min=2,125 cm², max=58 cm²). W grupie badanej mediana powierzchni owrzodzenia podczas wizyty rekrutacyjnej wynosiła 9,38 cm² (min=5,13 cm², max=47,75 cm²), podczas pierwszej wizyty, po odpowiednim oczyszczeniu ran, mediana powierzchni wynosiła 9,0 cm² (min=2,38 cm², max=41,0 cm²). Oznacza to, że podczas wizyty kwalifikacyjnej w grupie badanej powierzchnia owrzodzenia była liczbowo większa niż w grupie kontrolnej. Ale podczas pierwszej wizyty, bezpośrednio przed rozpoczęciem aktywnej fazy badania, zaobserwowano, że rozmiary ran w grupie kontrolnej znacząco zmniejszyły się w porównaniu do grupy badanej, co wskazuje na ich wyższy potencjał terapeutyczny wynikający z lepszego lokalnego stanu rany bądź lepszego ogólnego stanu pacjentów w grupie kontrolnej [2].



Wysokie korzyści kliniczne wynikające ze stosowania opatrunku DibuCell Active® wykazano również w badaniu przeprowadzonym w rzeczywistej praktyce klinicznej, tj. Szkiler i wsp., 2019 [5]. W przypadku chorych z owrzodzeniami w postaci odleżyn, z licznymi chorobami współistniejącymi i z ograniczoną mobilnością, stosowanie analizowanej interwencji przez 6 tygodni przyczyniło się do znacznego zmniejszenia (nawet 2-3 krotnego) powierzchni rany, w tym nawet u pacjenta, u którego wystąpiły wcześniej objawy miejscowej alergii na opatrunki zawierające srebro, a równocześnie uprzednio stosowane intensywne leczenie nie przyniosło satysfakcjonujących efektów.

W przypadku badań obserwacyjnych Chilarski i wsp. 2007 [6] i Chilarski i wsp. 2004 [7], w których stosowano opatrunek z dibutyrylochityny o odmiennym splocie niż DibuCell Active®, w populacji pacjentów z ranami pooparzeniowymi lub poobrażeniowymi, całkowite wygojenie się ran nastąpiło już po 1-2 tygodniach terapii. Tak szybkie tempo gojenia się ran mogło jednakże wynikać z faktu, że byli to pacjenci pediatryczni, a więc potencjalnie o lepszym stanie zdrowia, nieobciążeni chorobami współtowarzyszącymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca.



Analizowany wyrób medyczny DibuCell Active® charakteryzował się dobrą funkcjonalnością: w większości przypadków, zgodnie z oczekiwaniami, degradację opatrunku w ranie w aktywnej fazie badania oceniono jako umiarkowaną (od 56,25% do 68,76%) lub całkowitą (od 20% do 34,33%). Brak potrzeby częstej wymiany opatrunku, skutkuje uproszczeniem schematu terapii. W badaniu klinicznym opatrunek DibuCell Active® dokładany był, nie częściej niż raz w tygodniu. Taka częstość wykonywanych czynności pielęgnacyjno-terapeutycznych, warunkuje dobrą współpracę, nawet w przypadku pacjentów samotnych czy wymagających pomocy osób trzecich; ponadto zarówno pacjenci jak i ich opiekunowie, zazwyczaj chętniej decydują się na mniej obciążające terapie. Fakt ten potwierdzają dostrzeżone różnice pomiędzy grupami (badaną i kontrolną), odzwierciedlające subiektywne odczucia pacjentów mierzone za pomocą Kwestionariusza Jakości Życia. Również w przypadku przylegania opatrunku do rany stopień ten został oceniony jako dobry w większości przypadków w aktywnej fazie badania (od 64,18% do 75,81%) lub umiarkowany (od 7,46% do 17,19%). Dodatkowo, w czasie badania klinicznego ULCERUS 1/2014 nie odnotowano żadnych nieprawidłowości związanych z opatrunkiem DibuCell Active® [1], [2], [3].

Opatrunek DibuCell Active® jest dobrze tolerowany przez pacjentów; w czasie leczenia w grupie badanej nie odnotowano zgonów, a większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii charakteryzowała się nieciężkim stopniem nasilenia, nie była związana z produktem i zakończona powrotem do zdrowia. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały owrzodzenia skóry, ból kończyny/owrzodzenia oraz świąd, a więc dolegliwości typowe dla analizowanej jednostki chorobowej [119].

Wykazano, że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem opatrunku DibuCell Active® + Biatain Ag® w porównaniu do samego opatrunku Biatain Ag® wiąże się istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym ok. 11 tygodni, co świadczy o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Wyniki uwzględnionych w analizie badań dla DibuCell Active® wskazują więc na skuteczność kliniczną i dobry profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Pomimo uwzględnienia w badaniach dla DibuCell Active® populacji pacjentów głównie z owrzodzeniami żylnymi oraz opisów pojedynczych przypadków z owrzodzeniami innych typów (odleżynowymi, pourazowymi), to biorąc pod uwagę fakt, że niezależnie od typu, przewlekłe owrzodzenia wynikają z niezdolności organizmu do prawidłowego, samodzielnego zamknięcia rany [101], [102], należy oczekiwać, że stworzenie optymalnego środowiska zewnętrznego przez zastosowanie analizowanego opatrunku może przyczynić się do poprawy procesów gojenia się, niezależnie od etiologii rany. W przypadku owrzodzeń, niezależnie od ich podłoża, dochodzi do uszkodzenia skóry, tkanek podkórnych, naczyń krwionośnych czy nerwów. Jak wskazują badania *in vitro*, unikalna struktura opatrunku DibuCell Active® wpływa na migrację, adhezję oraz proliferację fibroblastów, co może mieć pozytywny wpływ na proces ziarninowania i naskórkowania w trakcie gojenia się różnych rany, niezależnie od przyczyny powstania [9].

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, stanowisk ekspertów, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce, za adekwatne komparatory dla DibuCell Active® w analizowanym wskazaniu uznano opatrunki Suprasorb C®, Sorbalgon®, Fibracol Plus® oraz Medisorb H®. Wymienione opatrunki, ze względu na zróżnicowany skład i właściwości refundowane są w Polsce w ramach trzech odrębnych grup limitowych [90]:

- Suprasorb C® i Fibracol Plus® – grupa limitowa 220.9 – opatrunki kolagenowe;
- Sorbalgon® – grupa limitowa 220.1 – opatrunki alginianowe i hydrowłókienne;
- Medisorb H® – grupa 220.2 – opatrunki hydrokoloidowe.

Suprasorb C® jest opatrunkiem kolagenowym, mogącym podobnie jak DibuCell Active® przyspieszać i wspomagać gojenie się przewlekłych ran. Posiada porowatą strukturę o wysokiej aktywności kapilarnej, umożliwiającej wchłanianie płynów. Dzięki tej właściwości fizycznej, tkanki oraz proteazy i cytokiny indukujące zapalenie ulegają wiązaniu w procesie ciągłego wchłaniania wysięku. Proces ten przyspiesza i sprzyja tworzeniu tkanki ziarninowej. Ponadto ciągle zaopatrzenie rany w wysokojakościowy kolagen podczas fazy ziarninowania i na początku fazy epitelizacji wspomaga regenerację własnych fibryl i włókien kolagenowych [120], [121], [122]. W przypadku opatrunków kolagenowych istotną rolę może odgrywać proces pozyskiwania (kolagen wołowy, ptasi, wieprzowy), obróbki kolagenu (np. stopień denaturacji) oraz mikrostruktury na poziomie wymiarów komórkowych [128], który może potencjalnie przekładać się na różnice w skuteczności opatrunków kolagenowych różnych producentów.

Fibracol Plus® jest unikalnym opatrunkiem złożonym w 90% z kolagenu z 10% dodatkiem alginianu wapnia, uzyskanym na drodze opatentowanej technologii. Jak wcześniej wspomniano, kolagen

wspomaga proces ziarninowania oraz epitelizacji, a włókna alginianu odpowiadają za pochłanianie wysięku i utrzymanie wilgotnego środowiska w ranie [124], [125].

Opatrunek Sorbalgon® zbudowany jest z miękkich włókien alginianów wapnia, które przekształcają się w ranie w wilgotny żel, stwarzający korzystny dla procesu gojenia mikroklimat. Drobnoustroje są wychwytywane z rany i zamykane w strukturze opatrunku. Zapewnia skuteczne oczyszczanie rany również w przypadku ran głębokich, przyspiesza powstawanie ziarniny, a ponadto nie przywiera do powierzchni rany, umożliwiając bezbolesne zmiany opatrunków [123], [122]. Alginian stosuje się do przygotowywania różnych form materiałów na opatrunki na rany, takich jak hydrożele, filmy, pianki, nanowłókna oraz w preparatach do stosowania miejscowego, co może przekładać się na potencjalne różnice w efektywności opatrunków różnych producentów. Na skuteczność terapeutyczną tych opatrunków na rany wpływa stosunek innych polimerów stosowanych w połączeniu z alginianem, charakter zastosowanych środków ściągających, czas usieciowania, charakter zastosowanych substancji pomocniczych, włączenie nanocząstek i dodatek środków przeciwbakteryjnych [129].

Z kolei Medisorb H® jest samoprzylepnym opatrunkiem zbudowanym z 1 mm warstwy hydrokoloidowej oraz cienkiej pianki poliuretanowej. Warstwa hydrokoloidowa składa się z poliizobutylenowej macierzy zawierającej neutralny polimer węglowodorowy o dużych zdolnościach absorpcyjnych o nazwie „Psyllium Husk” i karboksymetylocelulozę. Dzięki swoim właściwościom wchłania wydzielinę z rany, jednocześnie umożliwiając migrację tlenu i pary wodnej. Ponadto w kontakcie warstwy hydrokoloidowej z wydzieliną z rany powstaje spójny żel, zapewniający odpowiednią wilgotność sprzyjającą gojeniu rany. Opatrunek Medisorb H® jest łatwy do usunięcia ze względu na tworzenie się żelu na wewnętrznej powierzchni pomiędzy warstwą hydrokoloidu i powierzchnią rany, co zapewnia bezbolesną zmianę opatrunku [126], [126]. Istnieje wiele różnych rodzajów opatrunków hydrokoloidowych, w tym cienkie, o zwykłej grubości, wyścielane lub w połączeniu z alginianem. Hydrokoloidy są również dostępne w postaci past, granulek i proszku do stosowania we wnękach. Opatrunki hydrokoloidowe występują w różnych rozmiarach i kształtach, w tym np. w kształcie kości krzyżowej, który jest dopasowany do fałdu pośladowego [130].

Podsumowując, opatrunki stanowiące komparatory dla DibuCell Active® również posiadają właściwości wspomagające gojenie się ran, jednakże nie są to opatrunki biodegradowalne, w związku z czym wymagają wymiany w łóżysku rany. Pomimo, że istnieje szerokie grono opatrunków o podobnym składzie do komparatorów, to biorąc pod uwagę, że sposób pozyskania, obróbki, rodzaj struktury przestrzennej, dodatków, kształtu itp. [128], [129], [130] może wpływać na różnice w efektywności opatrunków o różnych nazwach handlowych, w niniejszej analizie brano pod uwagę jedynie badania dla Suprasorb C®, Sorbalgonu®, Fibracoul Plus® oraz Medisorbu H®.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących opatrunek DibuCell Active® ze zdefiniowanymi na potrzeby niniejszej analizy komparatorami tj. opatrunkami Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon® czy Medisorb H®. Nie zidentyfikowano również badań RCT pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną a komparatorami, w związku z czym zdecydowano o przedstawieniu potencjału badań dla komparatorów z najwyższego, dostępnego poziomu wiarygodności. W zestawieniu tym uwzględniono badania randomizowane przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami, w których stosowano Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon® lub Medisorb H® w porównaniu z dowolnymi komparatorami; a w przypadku braku badań randomizowanych dla danego komparatora dopuszczono włączenie badań z niższego poziomu wiarygodności, tzn. nierandomizowanych, dużych badań obserwacyjnych, a w przypadku ich braku – opisów przypadków.

Zidentyfikowano 2 badania RCT dla opatrunku Suprasorb C®: Piatkowski i wsp. 2012 [10], dotyczące porównania opatrunku Suprasorb P® vs Suprasorb C®+Suprasorb P®, u pacjentów z odleżynami oraz Andriessen i wsp. 2009 [11], dotyczące zastosowania opatrunku Suprasorb P® vs Suprasorb C®+Suprasorb P® vs gaza parafinowa, u pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych, 1 badanie RCT dla opatrunku Fibracol Plus® – Donaghue i wsp. 1998 [12], dotyczące zastosowania opatrunku Fibracol Plus® vs standardowa gaza, u pacjentów ze stopą cukrzycową oraz 1 przypadku dziecka z poważnymi owrzodzeniami leczonego opatrunkiem Sorbalgon® – Yi i wsp. 2012 [13].

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Piatkowski i wsp. 2012 [10] oceniono jako wysokie/niejasne, głównie z powodu braku zaślepienia, braku informacji o ukryciu kodu alokacji, odsetka chorych utraconych z okresu obserwacji oraz bardzo niską liczebność pacjentów (po 5 w grupie badanej i kontrolnej). Z kolei w badaniu Andriessen i wsp. 2009 [11] ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oszacowano jako niskie/niejasne głównie z uwagi na brak zaślepienia pacjentów oraz małą liczbę zrekrutowanych chorych (po 4 w każdej z grup). W przypadku badania Donaghue i wsp. 1998 [12] ocena jakości metodologicznej była znacznie utrudniona z uwagi na brak pełnych danych odnoszących się do metodyki, wynikający z dostępności wyłącznie niekompletnej wersji publikacji (brak dwóch stron tekstu). Na podstawie dostępnych danych (brak zaślepienia) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego określono jako wysokie/niejasne, jednakże ocena ta może nie odzwierciedlać w pełni jakości badania. Wiarygodność opisu pojedynczego przypadku Yi i wsp. 2012 [13] oceniono jako niską.

W każdym z badań dla komparatorów uczestniczyli pacjenci z owrzodzeniami o przewlekłym charakterze, ale różnej etiologii: odleżynami utrzymującymi się przez co najmniej 4 tygodnie [10], owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego utrzymującymi się przez co najmniej 4 tygodnie standardowej terapii [11], owrzodzeniami stóp w przebiegu cukrzycy utrzymującymi się średnio przez

kilka miesięcy (146 dni w grupie badanej i 225 dni w grupie kontrolnej) [12], owrzodzeniami podudzi w przebiegu pierwotnej erytromegalii, w czasie której zaczerwienienie, ból i zwiększenie ciepłoty kończyn dolnych utrzymywało się od 5 lat [13]. **Z związku z tym można przyjąć, że reprezentatywność populacji w ww. badaniach dla komparatorów była wysoka.**

W badaniach [10] i [11] opatrunek Suprasorb C[®] stosowano na ranę oczyszczoną i bez martwicy, wraz z opatrunkiem wtórnym (Suprasorb P[®]), co jest zgodne z ulotką dla pacjenta [120], [121], [122], w której zaznaczono, że możliwe jest jego stosowanie razem z innymi produktami do wilgotnego leczenia ran. W badaniu [12] ze względu na brak niektórych stron publikacji sposób aplikacji opatrunku Fibracol Plus[®] był niemożliwy do oceny, jednakże zastosowanie tego wyrobu medycznego w owrzodzeniach cukrzycowych jest zgodne ze wskazaniami w ulotce dla pacjenta [124], [125]. Opatrunek Sorbalgon[®] w opisie przypadku [13] stosowano łącznie z opatrunkiem Atrauman Ag[®], z uwagi na kolonizację ran bakteriami *Enterobacter cloacae* – możliwe jest zastosowanie opatrunku w przypadku ran nadkażonych, w dostępnych informacjach dla pacjenta nie odniesiono się jednakże do możliwości zastosowania z innymi opatrunkami [123], [122]. **Z związku z tym można przyjąć, że reprezentatywność interwencji w ww. badaniach dla komparatorów była stosunkowo wysoka.**

W badaniu RCT Piatkowski i wsp. 2012 [10], porównującym zastosowanie opatrunku kolagenowego Suprasorb C[®] wraz z opatrunkiem piankowym Suprasorb P[®] (grupa badana) względem samego opatrunku piankowego Suprasorb P[®] (grupa kontrolna), w populacji pacjentów z odleżynami wykazano addytywny efekt zastosowania opatrunku pierwotnego, podobnie jak w badaniu ULCERUS 1/2014 – dedykowanemu DibuCell Active[®], pomimo różnic w etiologii owrzodzeń u pacjentów w obu badaniach. Po 3 tygodniach u 100% chorych w grupie badanej i 80% w grupie kontrolnej nastąpiło całkowite wygojenie odleżyny. Wykazano trend wskazujący na szybsze rozpoczęcie gojenia i wygojenie ran oraz większą redukcję procesów zapalnych i przyspieszenie angiogenezy w grupie badanej niż w kontrolnej [10], niemniej jednak badanie zostało przeprowadzone na bardzo małej grupie pacjentów (po 5 w każdej z grup), stąd wnioskowanie obarczone jest dużą niepewnością.

Podobne rezultaty uzyskano w badaniu RCT Andriessen i wsp. 2009 [11], w którym dokonano porównania opatrunku kolagenowego Suprasorb C[®] wraz z opatrunkiem piankowym Suprasorb P[®] (grupa badana I) względem samego opatrunku piankowego Suprasorb P[®] (grupa badana II) oraz względem gazy parafinowej (grupa kontrolna) w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami pochodzenia żylnego kończyn dolnych, a więc zbliżonej do populacji uwzględnionej w badaniu ULCERUS 1/2014 [1]-[4]. Zestawienie wyników badania Andriessen i wsp. 2009 [11] z rezultatami badania dla RCT dla DibuCell Active[®] jest jednakże trudne, ze względu na różnice w składzie zastosowanych opatrunków wtórnych: w badaniu ULCERUS 1/2014 [1]-[4] jako opatrunek wtórny zastosowano Biatain Ag[®] który w przeciwieństwie do opatrunku Suprasorb P[®] zawierał dodatkowo jony srebra. Niemniej jednak w badaniu [11] największą redukcję powierzchni owrzodzenia, największy wzrost perfuzji tkanek skóry i liczby kapilar w łożysku rany zaobserwowano w grupie

leczonej opatrunkiem Suprasorb C®+Suprasorb P®, przy czym okres obserwacji był zbyt krótki, a liczebność pacjentów zbyt niska do wykazania istotnej różnicy pomiędzy grupami. Uzyskane wyniki wskazują na trend na korzyść opatrunku Suprasorb C®+Suprasorb P® w porównaniu z samym Suprasorb P® czy gazą parafinową. Należy jednakże mieć na uwadze, że chociaż grupy w badaniu Andriessen i wsp. 2009 [11] były ogólnie porównywalne pod względem wieku, to u pacjentów w grupie badanej I owrzodzenia występowały krócej, niż w przypadku grupy badanej II i grupy kontrolnej, z kolei w grupie kontrolnej średnia powierzchnia owrzodzenia była niższa niż w grupach badanych.

Z kolei w badaniu RCT Donaghue i wsp. 1998 [12] uwzględniono porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania opatrunków Fibracol Plus® oraz standardowej gazy nawilżanej solą fizjologiczną, w populacji chorych z cukrzycowym owrzodzeniem stóp (zespół stopy cukrzycowej). Brak pełnych danych odnoszących się do metodyki oraz wyników badania (ze szczególnym uwzględnieniem analizy profilu bezpieczeństwa oraz satysfakcji pacjentów) wynikające z dostępności wyłącznie niekompletnej wersji publikacji (brak dwóch stron tekstu) stanowił znaczne ograniczenie w interpretacji jego wyników. Wykazano trend na korzyść opatrunku Fibracol Puls® pod względem redukcji powierzchni owrzodzenia po 8 tygodniach, czasu do redukcji powierzchni owrzodzenia o co najmniej 75%, całkowitego wygojenia owrzodzenia (u 48% chorych), jednakże różnice te w porównaniu z grupą kontrolną nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Natomiast analiza wieloczynnikowa, z uwzględnieniem czasu utrzymywania się owrzodzenia przed włączeniem do badania wykazała istotnie statystycznie większą redukcję powierzchni owrzodzenia w grupie stosującej Fibracol Plus® w porównaniu do gazy nawilżanej solą fizjologiczną. Z kolei w subpopulacji 4 pacjentów z cukrzycą i owrzodzeniami żylnymi podudzi w badaniu ULCERUS 1/2014 [1]-[4], leczonymi opatrunkiem DibuCell Active®+Biatain Ag® po 8 tygodniach leczenia doszło do całkowitego wygojenia ran u 50% pacjentów, a po 10 tygodniach u wszystkich, pomimo że ich powierzchnia była wyjściowo znacznie większa niż w badaniu Donaghue i wsp. 1998 [12] (>11 cm² vs 2,6 cm²).

W przypadku opatrunku Sorbalgon®, zidentyfikowano zaledwie opis pojedynczego przypadku 9-letniej pacjentki z ciężkimi owrzodzeniami podudzi, występującymi w przebiegu erytromegalii pierwotnej [13], leczonej z powodzeniem opatrunkami Sorbalgon®, Atrauman AG®, a więc badanie o bardzo niskiej wiarygodności. Ponadto w żadnym z badań dedykowanych DibuCell Active® nie uwzględniono populacji chorych z owrzodzeniami o podobnej etiologii, stąd nie ma możliwości porównania skuteczności obu interwencji. Dla opatrunku Medisorb H® nie odnaleziono żadnych badań, zarówno RCT jak i o niższej wiarygodności. **Podsumowując, DibuCell Active® jest opatrunkiem o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrym profilu bezpieczeństwa w leczeniu przewlekłych owrzodzeń. Unikalna porowata struktura opatrunku, zbudowana z włókien nietoksycznej dibutyrylochityny zapewnia dobry mikroszkielet dla migrujących komórek**

biorących udział w ziarninowaniu i naskórkowaniu, a także pozwala zapewnić korzystne warunki dla procesu gojenia się rany, w tym prawidłową termoregulację, właściwą wymianę gazową, odpowiednią wilgotność oraz ewakuację nadmiaru wydzieliny. Dzięki pełnej biodegradowalności opatrunku w obrębie owrzodzenia, nie trzeba go wymieniać – wystarczy jedynie dołożyć kolejną warstwę, co pozwala zminimalizować ból i traumę związaną ze zmianą opatrunku. Pozostawienie opatrunku w ranie, gdzie ulega on degradacji pod wpływem fizjologicznie tam obecnych enzymów, stanowi zupełnie nowe podejście do sposobu leczenia owrzodzeń, które wydaje się być dobrą alternatywą dla wielu, zwłaszcza starszych pacjentów. Przemawia za tym łatwy sposób użycia, brak konieczności częstych zmian opatrunków, eliminacja uszkodzenia nowopowstałych tkanek i zmniejszenie dyskomfortu chorego.

Stosowanie opatrunku DibuCell Active® wraz z opatrunkiem Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® wiąże się z korzyściami klinicznym w postaci większej szybkości gojenia się owrzodzenia w subpopulacji osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, poprawą nastroju (tj. niższym odsetkiem pacjentów odczuwających przygnębienie) jak również mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Badania obserwacyjne, o niższej wiarygodności potwierdzają wysoką skuteczność opatrunków DibuCell Active® jak również innych opatrunków na bazie dibutyrylochityny w leczeniu trudno gojących się ran o różnej etiologii, w tym odleżyn, ran pooparzeniowych czy powstałych w wyniku urazów mechanicznych.

Nie odnaleziono badań umożliwiających zarówno bezpośrednio jak i pośrednio porównanie interwencji wnioskowanej względem wybranych komparatorów, tj. opatrunków Suprasorb C®, Sorbalgon®, Fibracol Plus® oraz Medisorb H®, co stanowi istotne ograniczenie analizy.

Pomimo dostępu do licznych rodzajów opatrunków przeznaczonych do leczenia owrzodzeń w Polsce, aktualnie na liście refundowanych wyrobów medycznych nie znajdują się opatrunki zawierające dibutyrylochitynę jak również opatrunki w pełni biodegradowalne. Refundacja analizowanej interwencji pozwoli więc zaspokoić potrzebę pacjentów na nowoczesną, aktywną terapię owrzodzeń, minimalizującą dyskomfort związany z częstą zmianą opatrunków.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie wnioskowanej interwencji (opatrunku DibuCell Active®) względem komparatorów (opatrunków Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon®, Medisorb H®);
- brak badań umożliwiających porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji (opatrunku DibuCell Active®) względem komparatorów (opatrunków Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon®, Medisorb H®), poprzez wspólny komparator (opatrunek Biatain Ag®);
- brak zidentyfikowanych przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania omawianej interwencji w leczeniu przewlekłych owrzodzeń;
- brak badań dla opatrunku Medisorb H® w analizowanym wskazaniu.

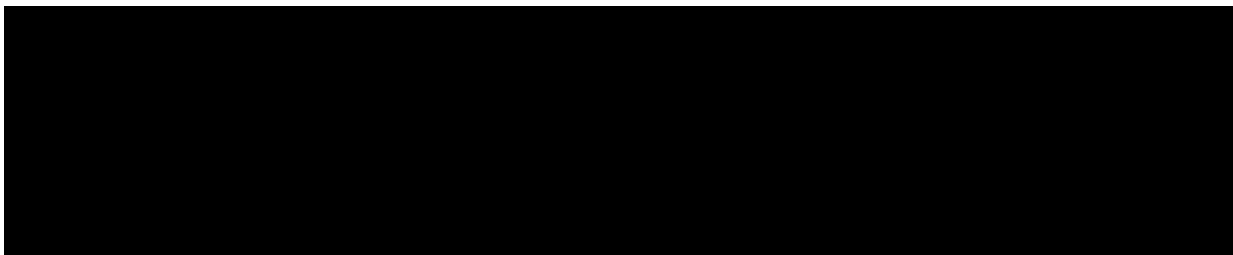
Ograniczenia badań klinicznych dla DibuCell Active® uwzględnionych w analizie klinicznej

Ograniczenia badania ULCERUS 1/2014 [1]-[4]

- badanie pojedynczo zaślepienie (w odniesieniu do pacjentów) – brak zaślepienia badaczy;

się na kończynach dolnych (podudziu);

- stosunkowo niewielka liczebność pacjentów zrandomizowanych do grupy badanej i kontrolnej (<100);
- w analizie statystycznej wyników uwzględniono jedynie pacjentów, u których nie wystąpiło poważne naruszenie protokołu z badania (za bardziej wiarygodne metody uznaje się analizy ITT lub mITT);



- w grupie kontrolnej więcej pacjentów było leczonych z powodu nadciśnienia; jednocześnie w grupie badanej podczas przypadkowego pomiaru ciśnienia krwi stwierdzono wyższe wartości ciśnienia krwi u pacjentów. Tak więc w tej grupie badanej było więcej pacjentów z nieoptymalnie leczonym nadciśnieniem, co mogło przełożyć się na ich gorszy stan zdrowia i tempo gojenia się owrzodzeń;
- na wizycie A1, rozpoczynającej aktywną fazę badania powierzchnia owrzodzeń w grupie badanej była liczbowo większa niż w grupie kontrolnej.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:

- badania jednoramienne, jednoośrodkowe, stanowiące opisy serii przypadków, przeprowadzona na niewielkiej liczbie chorych (do 16 pacjentów): Chilarski i wsp. 2007 [6], Chilarski i wsp. 2004 [7], Szkiler i wsp., 2019 [5];
- badania wykorzystujące opatrunki o innym utkanu dibutyrylochityny: Chilarski i wsp. 2007 [6], Chilarski i wsp. 2004 [7];
- brak danych na temat sponsora/źródła finansowania badania: Chilarski i wsp. 2004 [7], Szkiler i wsp., 2019 [5],
- w przypadku badania Chilarski i wsp. 2007 [6] istnieje prawdopodobieństwo, że część pacjentów w nim uwzględnionych została uprzednio opisana w badaniu Chilarski i wsp. 2004 [7];
- w przypadku części pacjentów brak precyzyjnych danych dotyczących przewlekłości czy trudności w gojeniu się ran w trakcie badania, jak również na temat stosowania opatrunków wtórnych: Chilarski i wsp. 2007 [6], Chilarski i wsp. 2004 [7];
- 1 z 4 opisanych w badaniu pacjentów miał ranę ostrą, pourazową: Szkiler i wsp., 2019 [5].

Ograniczenia badań klinicznych dla komparatorów uwzględnionych w analizie klinicznej

- Piatkowski i wsp. 2012 [10]:
 - brak danych na temat zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (badanie najprawdopodobniej otwarte),
 - brak danych na temat ukrycia kodu alokacji,
 - bardzo mała liczebność pacjentów uwzględnionych w badaniu (ogółem 10, po 5 w grupie badanej i kontrolnej),
 - ocena surogatów (poziomu markerów procesu gojenia się rany i angiogenezy) w ramach głównego punktu końcowego;

- brak przedstawienia wartości liczbowych dla większości klinicznie istotnych punktów końcowych – wyniki przedstawione jedynie w formie opisowej (np. szybkość gojenia się rany, nasilenie bólu w skali VAS);
- w publikacji na wykresach określenia „grupa A” i „grupa B” są przedstawione odwrotnie względem opisu w tekście, co może powodować błędy w interpretacji ich wyników;
- Andriessen i wsp. 2009 [11]:
 - bardzo mała liczebność pacjentów uwzględnionych w badaniu (ogółem 12 chorych, po 4 w grupach badanych i kontrolnej), utrudniające przeprowadzenie analizy statystycznej pomiędzy grupami;
 - u pacjentów z grupy badanej I owrzodzenia występowały krócej, niż w przypadku grupy badanej II i grupy kontrolnej, z kolei w grupie kontrolnej średnia powierzchnia owrzodzenia była niższa niż w grupach badanych;
- Donaghue i wsp. 1998 [12]:
 - brak pełnych danych odnoszących się do metodyki oraz wyników badania (ze szczególnym uwzględnieniem analizy profilu bezpieczeństwa oraz satysfakcji pacjentów) wynikające z dostępności wyłącznie niekompletnej wersji publikacji (brak dwóch stron tekstu);
 - brak zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i osób oceniających wystąpienie punktów końcowych – badanie otwarte;
 - stosunkowo niewielka liczba pacjentów zrekrutowanych do badania (N=75);
 - z uwagi na brak niektórych stron tekstu publikacji – brak informacji o sposobie analizy danych (przy czym najprawdopodobniej była to analiza ITT) oraz sposobu postępowania z danymi utraconymi;
- Yi i wsp. 2012 [13]:
 - badanie jest opisem przypadku (badanie nie-RCT);
 - brak informacji o sposobie stosowania opatrunków branych pod uwagę w badaniu (np. częstotliwości zmian);
 - brak danych odnoszących się do wartości liczbowych analizowanych parametrów (powierzchnia owrzodzeń, liczba płytek krwi) po zakończeniu leczenia – informacje odnosiły się wyłącznie do wartości początkowych, wyniki przedstawiono jedynie w formie opisowej (np. unormowanie liczby płytek krwi);
 - opatrunek Sorbalgon® stosowano wraz z opatrunkiem Atrauman Ag®.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych wyrobów medycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- I. Zidentyfikowano jedno badanie kliniczne o akronimie ULCERUS 1/2014, w którym porównywano efekty stosowania opatrunku DibuCell Active®+Biatain Ag® względem samego opatrunku Biatain Ag®, w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez cech infekcji. Pomimo porównania z nieodpowiednim komparatorem, badanie to włączono do analizy, ponieważ stanowiło jedyne dane dla wnioskowanej interwencji, z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności. W badaniu tym wykazano, że dodanie opatrunku DibuCell Active® do standardowej terapii wiąże się z uzyskaniem dodatkowych korzyści klinicznych dla pacjentów.
- II. Wyniki badania ULCERUS 1/2014 przeprowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez cech infekcji, stanowiącego podstawę Analizy klinicznej wskazują na:
- porównywalną skuteczność opatrunku DibuCell Active® stosowanego wraz z opatrunkiem Biatain Ag® względem samego opatrunku Biatain Ag® w zakresie stałej prędkości gojenia się owrzodzenia jak i odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem; niemniej jednak porównując zmniejszenie powierzchni owrzodzenia pomiędzy wizytami skriningowymi, w czasie których rany jedynie oczyszczano, a pierwszą aktywną wizytą, można przypuszczać, że pacjenci z grupy kontrolnej wykazywali większy potencjał na uzyskanie lepszych wyników terapii, ze względu na prawdopodobnie lepszy stan rany bądź lepszy stan ogólny pacjentów, co mogło mieć wpływ na brak istotnych różnic pomiędzy ocenianymi schematami terapeutycznymi;
 - istotnie większą stałą prędkość gojenia się owrzodzenia w wyniku zastosowania analizowanej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, w subpopulacji pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, co wskazuje, że odpowiednia kontrola ciśnienia ma duży wpływ na przebieg procesów gojenia; brak efektu dodania opatrunku DibuCell Active® do standardowej terapii, w subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może wynikać z gorszego stanu ogólnego tych pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną, w tym wyższego średniego ciśnienia krwi, mniejszej świadomości istnienia choroby nadciśnieniowej pacjentów, a w konsekwencji braku odpowiedniego jej leczenia;

III. Wyniki badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej potwierdzają wysoką skuteczność opatrunków DibuCell Active® jak również innych opatrunków na bazie dibutyrylochityny w leczeniu trudno gojących się ran o różnej etiologii, w tym odleżyn, ran pooparzeniowych czy powstałych w wyniku urazów mechanicznych oraz ran ostrych.

IV. Porównanie efektywności opatrunku DibuCell Active® względem zdefiniowanych komparatorów, tj. opatrunków Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon® i Medisorb H® było niemożliwe, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących analizowane interwencje jak i badań RCT, które mogłyby być wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego, co stanowi istotne ograniczenie niniejszej analizy. Wyniki innych badań zidentyfikowanych dla opatrunków Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon® wskazują na ich skuteczność w leczeniu przewlekłych owrzodzeń o różnej etiologii. Stosowanie opatrunku Suprasorb C® wraz z opatrunkiem wtórnym Suprasorb P® wiąże się z przyspieszeniem procesu gojenia przewlekłych owrzodzeń i odleżyn w porównaniu do samego opatrunku Suprasorb P®. Opatrunki stanowiące komparatory dla DibuCell Active® cechują się odmiennym składem – Suprasorb C® jest opatrunkiem kolagenowym, Fibracol Plus® – kolagenowo-alginianowym, Sorbalgon® – alginianowym a Medisorb H® – hydrokolidowym; na podstawie danych zawartych w informacjach/ulotkach dla pacjentów substancje te mogą wspomagać aktywnie procesy gojenia się ran i/lub poprzez stworzenie odpowiedniego mikrośrodowiska. Niemniej jednak, w przeciwieństwie do DibuCell Active® nie są one biodegradowalne i wymagają wymiany w łóżysku rany.

V. Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że DibuCell Active® jest opatrunkiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu przewlekłych

owrzodzeń o różnej etiologii. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa oraz aktualny brak refundacji w Polsce biodegradowalnych (nie wymagających wymiany w ranie) opatrunków z dibutyrylochityny w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, finansowanie ze środków publicznych analizowanego wyrobu medycznego pozwoli rozszerzyć chorym dostęp do nowoczesnych terapii wykorzystywanych w leczeniu trudno gojących się ran.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Badania pierwotne

Badanie ULCERUS (DibuCell Active® [dawna nazwa Celther Act]+Biatain Ag® vs Biatain Ag®)

[Redacted text]

- [2] Bieniek E, Skołućka-Szary K, Lewiński A, Piaskowski S. Leg Ulcer Treatment using an Innovative Biodegradable Dressing not Requiring Replacements. Clin Surg. 2018; 3: 2071.

[Redacted text]

Badania nRCT

- [5] Szkiler E. Dibutyrylochityna w leczeniu ran niegojących się. Opis przypadków i doświadczenia własne. Biblioteka Faktów 2019, 2: 3-12.
- [6] Chilarski A, Szosland L, Krucińska I i wsp. Novel Dressing Materials Accelerating Wound Healing Made from Dibutyrylchitin. Fibres & Textiles in Eastern Europe 2007;4 (63):77–81.
- [7] Chilarski A, Szosland L, Krucińska I i wsp. Zastosowanie pochodnych chityny w postaci opatrunku biologicznego w leczeniu termicznych i mechanicznych obrażeń powłoki ciała. Roczn. Dziec. Chir. Uraz. 2004; 8: 59-62.

B. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

- [8] Ulotka (instrukcja) dla pacjenta dołączona do produktu DibuCell Active® + instrukcja zakładania opatrunku http://dibucell.pl/assets/instrukcja_dibucell-active-01.08.2017_fin.pdf <http://dibucell.pl/assets/dibucellactive---instrukcja-aplikacji-i-kolejnych-krokow-leczenia.pdf> (marzec 2020).

[Redacted text]

C. Badania pierwotne dla komparatorów

Suprasorb C

RCT, Suprasorb P (opatrunek piankowy) vs Suprasorb C+Suprasorb P

- [10] Piątkowski A, Ulrich D, Seidel D i wsp. Randomised, controlled pilot to compare collagen and foam in stagnating pressure ulcers. J Wound Care. 2012;21(10):505-11.

RCT, Suprasorb P (opatrunek piankowy) vs Suprasorb C+Suprasorb P vs gaza jałowa

- [11] Andriessen A, Polignano R, Abel M. Monitoring the microcirculation to evaluate dressing performance in patients with venous leg ulcers. J Wound Care. 2009;18(4):145-50.

Fibracol Plus

RCT, Fibracol vs jałowa gaza

- [12] Donaghue VM, Chrzan JS, Rosenblum BI i wsp. Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. Adv Wound Care. 1998;11(3):114-9.

Sorbalgon

Opis pojedynczego przypadku

- [13] Yi Q, Wang T, Jiang X. Primary erythromelalgia with severe ulcers and successful ulcer treatment with sorbalgon. Eur J Dermatol. 2012;22(1):142-3.

Medisorb H

brak

D. Badania wykluczone dla interwencji wnioskowanej

Nieadekwatny projekt badania – badania przeprowadzone w warunkach in vitro na liniach komórkowych/fragmentach tkanek/krwi pobranej od pacjentów i/lub na zwierzętach

- [14] Drobnik J, Krucinska I, Komisarzczyk A i wsp. Effects of electrospun scaffolds of di-O-butyrylchitin and poly-(ε-caprolactone) on wound healing. Can J Surg. 2017;60(3):162-171.
- [15] Jang SI, Mok JY, Jeon IH i wsp. Effect of electrospun non-woven mats of dibutyryl chitin/poly(lactic acid) blends on wound healing in hairless mice. Molecules. 2012;17(3):2992-3007.
- [16] Blasinska A, Drobnik J. Effects of nonwoven mats of Di-O-butyrylchitin and related polymers on the process of wound healing. Biomacromolecules. 2008;9(3):776-82.
- [17] Muzzarelli RA, Guerrieri M, Goteri G i wsp. The biocompatibility of dibutyryl chitin in the context of wound dressings. Biomaterials. 2005;26(29):5844-54.
- [18] Gliścińska E, Babeł K, Krucińska I, Kowalczyk E. Activated Carbon / Dibutyrylchitin (DBC) as Fibrous Antibacterial Noncytotoxic Wound Dressing Material. Fibres & Textiles in Eastern Europe 2012; 2 (91): 84-90.
- [19] Pielka S, Paluch D, Staniszewska-Kuś J i wsp. Wound Healing Acceleration by a Textile Dressing Containing Dibutyrylchitin and Chitin. Fibres & Textiles in Eastern Europe 2003;2 (41): 79–84.
- [20] Krucińska I, Komisarzczyk A, Chrzanowski M i wsp. Producing Wound Dressing Materials from Chitin Derivatives by Forming Nonwovens Directly from Polymer Solution. Fibres & Textiles in Eastern Europe 2007; 5-6 (64): 73–76.
- [21] Paluch D, Szosland L, Kołodziej J i wsp. Badania biologiczne włókien z dibutyrylochityny. Inżynieria Biomateriałów 1999 tom R. 2, 7-8: 52–60.
- [22] Orłowska J, Kurczewska U, Derwińska K i wsp. The use of biodegradable polymers in design of cellular scaffolds. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015;69:294-301.
- [23] Skołuca-Szary K, Ramięga A, Piaskowska W i wsp. Synthesis and physicochemical characterization of chitin dihexanoate-- A new biocompatible chitin derivative--In comparison to chitin dibutyrate. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2016;60:489-502.
- [24] Boguń M, Krucińska I, Komisarzczyk A i wsp. Fibrous polymeric composites based on alginate fibres and fibres made of poly-ε-caprolactone and dibutyryl chitin for use in regenerative medicine. Molecules. 2013;18(3):3118-36.
- [25] Krucinska I, Komisarzczyk A, Paluch D i wsp. The impact of the dibutyrylchitin molar mass on the bioactive properties of dressings used to treat soft tissue wounds. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2012;100(1):11-22.
- [26] Szymonowicz M, Paluch D, Solski L i wsp. Ocena wpływu materiałów z dibutyrylochityny na aktywację układu krzepnięcia. Inżynieria Biomateriałów 2004; 7(38-42): 123-126.

Przegląd systematyczny – nie uwzględnio badań dla wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu

- [27] Maggie J Westby, Jo C Dumville, Marta O Soares i wsp. Dressings and topical agents for treating pressure ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6. Art. No.: CD011947. DOI: 10.1002/14651858.CD011947.pub2
- [28] Norman G, Westby MJ, Rithalia AD i wsp. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 6. Art. No.: CD012583. DOI: 10.1002/14651858.CD012583.pub2.

Nieadekwatna interwencja – dibutyryl cyclic AMP ointment

[29] Niimura M, Ishibashi Y, Imamura S, i wsp. Clinical study of dibutyryl cyclic AMP ointment (DT-5621) in chronic skin ulcers: well-controlled comparative study with lysozyme ointment. Rinsho Iyaku (Journal of Clinical Therapeutics and Medicine) 1991;7(3): 677-92.

[30] Niimura M, Nishikawa T, Yamamoto K i wsp. Dose Finding Study of Dibutyryl Cyclic AMP Ointment in Skin Ulcers: a Double-Blind Randomized Clinical Trial. Rinsho Iyaku (journal of clinical therapeutics and medicines), 1990, 6(8), 1577-1598.

Nieadekwatna interwencja – gentian violet with dibutyryl cAMP and povidone-iodine with sugar, dodatkowo nieadekwatna populacja – zainfekowana rana

[31] Toba K, Sudoh N, Nagano K, i wsp. Randomized prospective trial of gentian violet with dibutyryl cAMP and povidone-iodine with sugar as treatment for pressure sores infected with methicillin resistant Staphylococcus aureus in elderly patients. Nippon Ronen Igakkai Zasshi (Japanese Journal of Geriatrics) 1997;34(7):577–82.

Brak wyników z zakresu skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa – badanie właściwości DBC w warunkach in vitro lub właściwości fizyko-chemicznych, procesu wytwarzania

[32] Błasińska A, Krucińska I, Chrzanowski M. Dibutyrylchitin Nonwoven Biomaterials Manufactured Using Electrospinning Method. Fibres & Textiles in Eastern Europe 2004;4 (48): 51–55.

[33] Krucińska I, Szosland L, Cisło R i wsp. Preliminary investigation on the new wound chitin/carbon dressing materials. Zeszyty Naukowe. Włókiennictwo / Politechnika Łódzka 2000; 59: 41-48.

Opracowanie wtórne - praca przeglądowa, nie oparta na przeglądzie systematycznym

[34] Skołuca-Szary K, Rieske P, Piaskowski S. Praktyczne aspekty zastosowania chityny i jej pochodnych w leczeniu ran. Chemik 2016, 70, 2, 89–98.

Doniesienie konferencyjne zidentyfikowane w czasie analizy referencji włączonych publikacji, brak dostępu do pełnego tekstu

[35] Kiekens P, Szosland L, Krucińska I i wsp. Novel dibutyrylchitin dressing materials stimulating wound healing. AUTEX 2006 - NC State University -Conference Proceedings 2006.

Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

[36] Viji Chandran S, Amritha TS, Rajalekshmi G i wsp. Potential wound healing materials from the natural polymers - A review. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 2015; 6(3):B1365-B1389.

[37] Błasińska A. Biofunkcyjne materiały włókninowe z dibutyrylochityny. Zeszyty Naukowe. Rozprawy Naukowe / Politechnika Łódzka 2012; Z 437 1-163.

E. Badania wykluczone dla komparatorów

Suprasorb C

Badanie pierwotne – nieadekwatna interwencja i populacja – urządzenie/system Suprasorb® CNP do terapii podciśnieniowej u pacjentów z perforacją uchyłków esicy

[38] Gasser E, Alexander P, Reich-Weinberger S i wsp. Damage control surgery for perforated diverticulitis: a two center experience with two different abdominal negative pressure therapy devices. Acta Chir Belg. 2019;119(6):370-375.

Nieadekwatna interwencja, metodyka badania – Suprasorb X+ biguanid polihexametylenowy (PHMB), badanie w warunkach in vitro

[39] Wiegand C, Eberlein T, Andriessen A. Antibacterial activity of polihexanide formulations in a co-culture of HaCaT keratinocytes and Staphylococcus aureus and at different pH levels. Wound Repair Regen. 2017;25(3):423-431.

Nieadekwatna interwencja – Suprasorb X

- [40] Alvarez OM, Phillips TJ, Menzoian JO i wsp. An RCT to compare a bio-cellulose wound dressing with a non-adherent dressing in VLUs. J Wound Care. 2012;21(9):448-53.
- [41] Lenselink E, Andriessen A. A cohort study on the efficacy of a polyhexanide-containing biocellulose dressing in the treatment of biofilms in wounds. J Wound Care. 2011;20(11):534, 536-9.
- [42] Wild T, Eberlein T, Andriessen A. Wound cleansing efficacy of two cellulose-based dressings. Wounds UK 2010 6:3 (14-21).

Nieadekwatna metodyka badania – badania właściwości fizyko-chemicznych, właściwości biologicznych w warunkach in vitro

- [43] Khampieng T, Wongkittithavorn S, Chairwut S i wsp. Silver nanoparticles-based hydrogel: Characterization of material parameters for pressure ulcer dressing applications. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2018; 44, 91–100.

Nieadekwatna interwencja/populacja – Suprasorb Ag – stosowany w przypadku ran z cechami infekcji

- [44] Ruggeri E, Martotoni AA, Malavasi I i wsp. The treatment of pressure ulcers in advanced cancer patient: The importance of a dedicated team. Acta Vulnologica. 2016;14:2 (65-77).

Brak wyodrębnienia danych dla opatrunku Suprasorb C

- [45] Andriessen PA, Polignano R, Abel M. Development and implementation of a clinical pathway to improve venous leg ulcer treatment. Wounds. 2009;21(5):127-33.

Dostępny jedynie poster, brak pełnego tekstu badania, brak opublikowania w postaci abstraktu konferencyjnego w czasopiśmie, ocena trzeciorzędowych, nieadekwatnych punktów końcowych

- [46] Piatkowski A, Ulrich D, Abel M, Paulla N. The influence of Suprasorb P and Suprasorb C® on proteases and their inhibitors in pressure sores. Joint Meeting between EWMA, ETRS, DGFW Stuttgart, 15-7. September 2005.

Brak możliwości dostępu do pełnego tekstu badania, w dostępnym abstrakcie brak danych na temat rodzaju opatrunku Suprasorb (P, C, X czy A)

- [47] Sedov VM, Andreev DY, Smirnova TD, Paramonov BA i wsp. The efficacy of cell therapy in the treatment of patients with trophic venous ulcers of the lower limbs. Angiol Sosud Khir. 2007;13(1):65-75.

Fibracol Plus

Niepełne dane bibliograficzne uniemożliwiające zidentyfikowanie publikacji - brak dostępu do pełnego tekstu

- [48] Donaghue VM, Chrzan JS, Rosenblum BI i wsp. A clinical evaluation of a collagen-alginate topical wound dressing (Fibracol* dressing) in the management of diabetic foot ulcers. 1996.

Sobralgon

Nieadekwatna populacja – pacjenci z zainfekowanymi ranami

- [49] Monsen C, Wann-Hansson C, Wictorsson C, Acosta S. Vacuum-assisted wound closure versus alginate for the treatment of deep perivascular wound infections in the groin after vascular surgery. J Vasc Surg. 2014;59(1):145-51.

Nieadekwatny projekt badania – badanie w warunkach in vitro i in vivo na modelu zwierzęcym

- [50] Lin YH, Lin JH, Wang SH i wsp. Evaluation of silver-containing activated carbon fiber for wound healing study: In vitro and in vivo. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2012;100(8):2288-96.

Nieadekwatna populacja – pacjenci po oparzeniach, z ranami po przeszczepie skóry, wskazującymi na ostry a nie przewlekły charakter ran

- [51] Zheng XP, Huang GY, Chang F i wsp. Curative effect of soft silicone dressing combined with calcium alginate dressing in treating skin graft donor sites of burned patients. Academic Journal of Second Military Medical University 2016 37:11 (1321-1324).

Nieadekwatny projekt badania – badanie w warunkach in vitro i w warunkach in vivo na modelach zwierzęcych

- [52] Lin YH, Lin JH, Wang SH i wsp. Evaluation of silver-containing activated carbon fiber for wound healing study: In vitro and in vivo. Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials 2012.

Nieodpowiedni język – czeski

- [53] Hájek M, Sedlarik KM. [Advantages of alginate bandages for coverage of extensive and poorly healing wounds]. Rozhl Chir. 1992;71(3-4):152-4.

Medisorb H

Nieadekwatna interwencja – Medisorb R

- [54] Latańska I, Kozera-Żywczyk A, Paluchowska EB i wsp. Characteristic Features of Wound Dressings Based on Butyric-Acetic Chitin Copolyesters-Results of Clinical Trials. Materials (Basel). 2019;12(24). pii: E4170.

F. Badania wykluczone dla komparatorów z dodatkowego przeszukania

Nieodpowiednia interwencja – w badaniu nie stosowano właściwych komparatorów (opatrunków Fibracol Plus®, Medisorb H®, Suprasorb C® lub Sorbalgon®) lub nie podano informacji o nazwie handlowej zastosowanego opatrunku

- [55] Park KH, Kwon JB, Park JH i wsp. Collagen dressing in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. Diabetes Res Clin Pract. 2019;156:107861.
- [56] López-Delís A, de S Rodrigues Fleury Rosa S, de Souza PEN i wsp. Characterization of the Cicatrization Process in Diabetic Foot Ulcers Based on the Production of Reactive Oxygen Species. J Diabetes Res. 2018 May 23;2018:4641364. doi: 10.1155/2018/4641364. eCollection 2018.
- [57] Romanelli M, Macchia M, Panduri S i wsp. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a medical device in various forms containing Triticum vulgare for the treatment of venous leg ulcers - a randomized pilot study. Drug Des Devel Ther. 2015;9:2787-92.
- [58] Brenner M, Hilliard C, Peel G i wsp. Management of pediatric skin-graft donor sites: a randomized controlled trial of three wound care products. J Burn Care Res. 2015;36(1):159-66.
- [59] Dini V, Romanelli M, Andriessen A i wsp. Improvement of periulcer skin condition in venous leg ulcer patients: prospective, randomized, controlled, single-blinded clinical trial comparing a biosynthetic cellulose dressing with a foam dressing. Adv Skin Wound Care. 2013;26(8):352-9.
- [60] Gottrup F, Cullen BM, Karlsmark T i wsp. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. Wound Repair Regen. 2013;21(2):216-25.
- [61] Ashby RL, Dumville JC, Soares MO i wsp. A pilot randomised controlled trial of negative pressure wound therapy to treat grade III/IV pressure ulcers [ISRCTN69032034]. Trials. 2012 Jul 28;13:119. doi: 10.1186/1745-6215-13-119.
- [62] Jude EB, Apelqvist J, Spraul M i wsp. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. Diabet Med. 2007;24(3):280-8.
- [63] Münter KC, Beele H, Russell L i wsp. Effect of a sustained silver-releasing dressing on ulcers with delayed healing: the CONTOP study. J Wound Care. 2006;15(5):199-206.
- [64] Bale S, Squires D, Varnon T i wsp. A comparison of two dressings in pressure sore management. J Wound Care. 1997;6(10):463-6.
- [65] Erring M, Gaba S, Mohsina S i wsp. Comparison of efficacy of silver-nanoparticle gel, nano-silver-foam and collagen dressings in treatment of partial thickness burn wounds. Burns. 2019;45(8):1888-1894.

- [66] Souliotis K, Kalemikerakis I, Saridi M i wsp. A cost and clinical effectiveness analysis among moist wound healing dressings versus traditional methods in home care patients with pressure ulcers. *Wound repair and regeneration*, 2016, 24(3), 596-601.
- [67] Bots TC, Apotheker BF. The prevention of heel pressure ulcers using a hydropolymer dressing in surgical patients. *Journal of wound care*, 2004, 13(9), 375-378.
- [68] Kloeters O, Unglaub F, de Laat E i wsp. Prospective and randomised evaluation of the protease-modulating effect of oxidised regenerated cellulose/collagen matrix treatment in pressure sore ulcers. *International wound journal*, 2016, 13(6), 1231-1236.
- [69] Scurr JH, Wilson LA, Coleridge Smith PD i wsp. A comparison of the effects of semipermeable foam and film secondary dressings over alginate dressings on the healing and management of venous ulcers. *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 1993, 5(6), 259-265.
- [70] Charles H, Callicot C, Mathurin D i wsp. Randomised, comparative study of three primary dressings for the treatment of venous ulcers. *Br J Community Nurs*. 2002;7(6 Suppl):48-54.
- [71] Charles H, Callicott C, Mathurin D i wsp. A randomised, comparative study of a recently introduced hydroactive foam dressing versus two well established hydrocolloid dressings in the treatment of venous leg ulcers using short-stretch compression bandages. *Fourth australian wound management association conference; 2002, 7-10 march; Sdelaide, South Australia, 2002*, 31.
- [72] Hart J, Charles H, Callicot C i wsp. A randomized comparative study of a new hydroactive foam dressing versus two hydrocolloid dressings in the treatment of venous ulcers. *Proceedings of the 8th european conference on advances in wound management; 1998, 26-28 april; Madrid, Spain, 1999*, 88.
- [73] Hart J, Charles H, Callicot C i wsp. A randomised comparative study of a new hydroactive foam dressing versus two hydrocolloid dressings in the treatment of venous ulcers. *8th annual meeting of the european tissue repair society ; 1998, august 27-30; Copenhagen, Denmark, 1998, 6(5), A469*.

Nieadekwatna populacja – pacjenci z nienaruszoną skórą, opatrunki stosowane prewencyjnie

- [74] da Silva Augusto F, Blanes L, Ping PZX i wsp. Hydrocellular Foam Versus Hydrocolloid Plate in the Prevention of Pressure Injuries. *Wounds*. 2019;31(8):193-199.

Tylko projekt badania, brak wyników, brak zastosowania interwencji wybranych na komparatory

- [75] Guillén-Solà M, Soler Mieras A, Tomàs-Vidal AM; GAUPP-Expert Panel. A multi-center, randomized, clinical trial comparing adhesive polyurethane foam dressing and adhesive hydrocolloid dressing in patients with grade II pressure ulcers in primary care and nursing homes. *BMC Fam Pract*. 2013 Dec 21;14:196. doi: 10.1186/1471-2296-14-196.

Brak dostępu do pełnego tekstu badania

- [76] Dmochowska M, Prokop J, Bielecka S i wsp. A randomized, controlled, parallel group clinical trial of a polyurethane foam dressing versus a calcium alginate dressing in the treatment of moderately to heavily exuding venous leg ulcers. *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 1999, 11(1), 21-28.

Brak dostępu do pełnego tekstu, najprawdopodobniej abstrakty konferencyjne do badań pełnotekstowych uwzględnionych w niniejszej analizie

- [77] Piatkowski De Grzymala A, Ulrich D i wsp. RCT comparing collagen and foam dressings in pressure ulcers evaluating their influence on healing time angiogenesis and pro-inflammatory cells *EWMA Journal*, 2011, 11(2 Suppl), 42.
- [78] Piatkowski A, Ulrich D, Seidel S i wsp. Randomized controlled pilot comparing collagen and foam dressings in pressure ulcer patients evaluating their influence on healing time, angiogenesis and proinflammatory cells. *15th conference nationale des plaies ET cicatrisations prevention ET traitement; 2011 jan 16-18; Paris, France, 2011*.

Brak pełnego tekstu, nieodpowiednia forma publikacji – poster

- [79] Nowak A, Bowszyc P, Blaszczyk M. A randomised, controlled, parallel group clinical trial of a new polyurethane foam dressings versus calcium alginate dressing in the treatment of moderately to heavily exuding venous ulcers. Proceedings of the 5th european conference on advances in wound management; 1995, 21-24 november; Harrogate, UK, 1996 (poster)

Brak dostępu do pełnego tekstu, abstrakty konferencyjne

- [80] Coutts P, Sibbald RG, Inman K i wsp. The use of an adhesive hydrocellular foam compared to a hydrocolloid dressing for the treatment of Stage II and III pressure ulcers. 13th annual symposium on advanced wound care and 10th annual medical research forum on wound repair; 2000, 1-4 april; Dallas, Texas, 2000, D7.
- [81] Dealey C, Keogh A. A randomized, controlled, parallel-group clinical trial of a new polyurethane foam island dressing versus a hydrocolloid island dressing in the treatment of grade II and III pressure sores. Proceedings of the 6th european conference on advances in wound management; 1995, 21-24 november; Harrogate, UK, 1997, 94-95.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [82] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; [http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/_\(marzec 2020\)](http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/_(marzec 2020)).
- [83] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (marzec 2020).
- [84] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [85] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (marzec 2020).
- [86] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [87] Analiza Problemu Decyzyjnego wyrobu medycznego DibuCell Active® opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [88] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (marzec 2020).
- [89] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [90] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r> (październik 2020).
- [91] Szkiler E. Diagnostyka i różnicowanie ran przewlekłych. *Pielęgniarstwo W Anestezjologii i Intensywnej Opiece* 2018;4(3):85-89.
- [92] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [93] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [94] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [95] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.

- [96] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borriill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [97] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [98] Szewczyk MT, Jawień A. Wybrane aspekty zachowawczego leczenia owrzodzeń żylnych. Część II: Oczyszczanie rany. *Postepy Dermatol Alergol*, 2005;4.22:206-212.
- [99] Rybak Z, Krasowski G, Dępiński P i wsp. Opatrunki hydrokoloidowe w leczeniu przewlekłych owrzodzeń łąeni pochodzenia żylnego – ocena skuteczności klinicznej oraz opłacalności farmakoekonomicznej. *Przegląd Flebologiczny* 2003;11(1):1–5.
- [100] Gottrup F, Appelquist J, Price P. (tłum. Junka A.). Wyniki kontrolowanych i porównawczych badań nad ranami niegojącymi się: zalecenia służące podniesieniu jakości danych w opiece i leczeniu ran. *Leczenie Ran*. 2010;7(1–2):13–44.
- [101] Moreo K. Understanding and overcoming the challenges of effective case management for patients with chronic wounds. *Case Manager*. 2005;16(2):62–67.
- [102] Crovetti G, Martinelli G, Issi M, i wsp. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci*. 2004;30(2):145–151.
- [103] <https://www.termedia.pl/dermatologia/Rany-przewlekle-wstydlivy-problem-seniorow,11103.html>. (marzec 2020).
- [104] AWMA, NZWCS. Flow chart for assessment of venous leg ulcers. Australian and New Zealand clinical practice guideline for prevention and management of venous leg ulcers. 2011.
- [105] Association for the Advancement of Wound Care Guideline of Pressure Ulcer Guidelines. 2010.
- [106] Association for the Advancement of Wound Care. International Consolidated Venous Ulcer Guideline. 2015.
- [107] Lavery LA, Davis KE, Berriman SJ i wsp. WHS guidelines update: diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair and Regeneration*. 2016;24(1):112-126.
- [108] Federman DG, Ladiznski B, Dardik A i wsp. Wound Healing Society 2014 update on guidelines for arterial ulcers. *Wound Repair and Regeneration*. 2014;24(1):127-135.
- [109] Marston W, Tang J, Kirsner RS i wsp. Wound Healing Society 2015 update on guidelines for venous ulcers. *Wound Repair and Regeneration*. 2016;24(1):136-144.
- [110] Gould L, Stuntz M, Giovannelli M i wsp. Wound Healing Society 2015 update on guidelines for pressure ulcers. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society the European Tissue Repair Society*. 2016;24(1):145-162.
- [111] Jawień A, Szewczyk AT, Kaszuba A. Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych łąeni. 2011;8(3):59–80.
- [112] International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers. *Wounds International*, 2013.
- [113] European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Hard-to-heal wounds: a holistic approach. London: MEP Ltd, 2008.
- [114] Franks P, Barker J, Collier M i wsp. Management of patients with venous leg ulcer: challenges and current best practice, *J Wound Care*. 2016;25(6):Suppl, 1–67.
- [115] O'Donnell TF, Passman MA, Marston WA i wsp. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery*.2014;60(2):3S-59S.
- [116] Kowalewski W, Hebel K. Podwyższone ciśnienie tętnicze jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie*, 2013; 59(1): 18–24. https://www.pum.edu.pl/__data/assets/file/0016/67210/59-01_018-024.pdf (marzec 2020).
- [117] Mojiri-Forushani H. The role of calcium channel blockers in wound healing. *Iran J Basic Med Sci*. 2018;21(12):1198-1199.
- [118] Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017;125(Pt A):21-38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28619367> (marzec 2020).

-
- [119] Dudzisz-Śledź M, Śledź A. Owrzodzenia podudzi. Borgis - Medycyna Rodzinna 2006; 2: 41-44. <http://www.czytelniamedyczna.pl/443,owrzodzenia-podudzi.html> (marzec 2020).
- [120] <https://www.lohmann-rauscher.com/pl-pl/produkty/opatrywanie-ran/nowoczesne-opatrywanie-ran/suprasorb-c/>. (marzec 2020).
- [121] <https://medmess.pl/medmess/5733-suprasorb-c-opatrunek-kolagenowy-rozne-rozmiary.html>. (marzec 2020).
- [122] <https://apteline.pl>. (marzec 2020).
- [123] <https://www.hartmann24.pl/1362/opatrunki-specjalistyczne/sorbalgonsorbalgon-t>. (marzec 2020).
- [124] <https://www.aspironix.pl/produkt/fibracol-plus-opatrunek-kolagenowy-z-alginianem/>. (marzec 2020).
- [125] <https://www.vitalitymedical.com/johnson-and-johnson-fibracol-plus-collagen-wound-dressing-with-alginate.html>
- [126] <https://plastry.matopat.pl/rany-trudno-gojace-sie/medisorb-h>. (marzec 2020).
- [127] <https://apteline.pl/medisorb-h-jalowy-opatrunek-hydrokoloidowy-10cm-x-10cm-1-szt> (marzec 2020).
- [128] Fleck CA, Simman R. Modern Collagen Wound Dressings: Function and Purpose. Journal of the American College of Certified Wound Specialists 2010 (2), 50–54.
- [129] Blessing Atim Aderibigbe, Buhle Buyana. Alginate in Wound Dressings. Pharmaceutics 2018,10, 42; doi:10.3390/pharmaceutics10020042
- [130] <https://woundeducators.com/hydrocolloid-dressings/> (marzec 2020).
- [131] Heyer K, Herberger K, Protz K i wsp. Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. Wound Repair Regen. 2016;24(2):434–442.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell Active®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – zestawienie wyników dla wybranych, najważniejszych punktów końcowych [1], [2], [3].	10
Tabela 2. Zestawienie najważniejszych wyników i wniosków z badań zidentyfikowanych dla komparatorów.	11
Tabela 3. Etapy wyboru komaratora dla opatrunku DibuCell Active®.	31
Tabela 4. Dane refundacyjne opatrunków wybranych jako komparatory dla DibuCell Active® we wskazaniu: przewlekłe owrzodzenia [90].	32
Tabela 5. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalnego, aktywnego opatrunku) oraz komparatorów w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.	35
Tabela 6. Podsumowanie metodyki badania ULCERUS 1/2014 [1], [2].	41
Tabela 7. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – zmiana pola powierzchni rany [1], [2].	44
Tabela 8. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – prędkość gojenia się owrzodzenia [1], [2].	44
Tabela 9. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – stała prędkość gojenia się owrzodzenia – rangi [1].	44
Tabela 10. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – % zmiana pola powierzchni owrzodzenia pomiędzy wizytą A1 i A9 [1], [2].	45
Tabela 11. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – zmniejszenie pola powierzchni w przedziale czasowym od wizyty A1 do A9* [1], [2].	45
Tabela 12. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – odsetek pacjentów z wygojonymi owrzodzeniami [1], [2].	46
Tabela 13. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – zmiana nasilenia bólu pomiędzy wizytami A1 i A9 [1].	46
Tabela 14. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – ocena jakości życia w domenie dotyczącej nastroju na wizycie follow-up [1], [3].	47
Tabela 15. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – ocena częstości i charakteru wysięku z rany [1].	48
Tabela 16. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – ocena częstości i koloru wysięku z rany [1].	51
Tabela 17. Funkcjonalność opatrunku DibuCell Active® – ocena stopnia degradacji [1].	54
Tabela 18. Funkcjonalność opatrunku DibuCell Active® – ocena przylegania opatrunku przeprowadzona przez Badacza [1].	55
Tabela 19. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – prędkość gojenia się owrzodzenia w subpopulacji pacjentów z ciśnieniem tętniczym w normie [1].	56
Tabela 20. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – prędkość gojenia się owrzodzenia w subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [1].	56
Tabela 21. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – zestawienie wyników dla zmiany pola powierzchni między wizytą A1 i A9 z uwzględnieniem wartości pomiaru ciśnienia [1].	57

Tabela 22. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – prędkość gojenia się owrzodzenia w subpopulacji pacjentów z prawidłową masą ciała/nadwagą [1].	58
Tabela 23. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – prędkość gojenia się owrzodzenia w subpopulacji pacjentów z otyłością [1].	58
Tabela 24. Związek tempa gojenia się owrzodzenia z wybranymi zmiennymi [1].	59
Tabela 25. Skuteczność kliniczna opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – prędkość gojenia się owrzodzenia, w subpopulacji chorych z cukrzycą typu II [4].	61
Tabela 26. Bezpieczeństwo stosowania opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – zdarzenia niepożądane w zależności od ciężkości, w okresie obserwacji wynoszącym ok. 11 tygodni [1], [3].	62
Tabela 27. Bezpieczeństwo stosowania opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – zdarzenia niepożądane ogółem w okresie obserwacji wynoszącym ok. 11 tygodni [1], [3].	62
Tabela 28. Bezpieczeństwo stosowania opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – zdarzenia niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym ok. 11 tygodni [1].	63
Tabela 29. Bezpieczeństwo stosowania opatrunku DibuCell®+Biatain Ag® w porównaniu z samym opatrunkiem Biatain Ag® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami – zdarzenia niepożądane notowane najczęściej w grupie badanej lub grupie kontrolnej, w okresie obserwacji wynoszącym ok. 11 tygodni [1].	64
Tabela 30. Skuteczność kliniczna opatrunku Suprasorb C®+Suprasorb P® względem samego opatrunku Suprasorb P® oraz względem gazy parafinowej, w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami pochodzenia żylnego – wyniki z zakresu przezskórnego ciśnienia parcjalnego tlenu (TcPO ₂) [11].	70
Tabela 31. Skuteczność kliniczna opatrunku Suprasorb C®+Suprasorb P® względem samego opatrunku Suprasorb P® oraz względem gazy parafinowej, w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami pochodzenia żylnego – perfuzja skórna oceniana za pomocą metody video laser dopplera[11].	70
Tabela 32. Skuteczność kliniczna opatrunku Suprasorb C®+Suprasorb P® względem samego opatrunku Suprasorb P® oraz względem gazy parafinowej, w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami pochodzenia żylnego – liczba kapilar na mm ³ łożyska rany [11].	71
Tabela 33. Zestawienie metodologii badań zidentyfikowanych dla opatrunku DibuCell Active® i komparatorów.	75
Tabela 34. Zestawienie wyników dla najważniejszych punktów końcowych z badań RCT zidentyfikowanych dla opatrunku DibuCell Active® i komparatorów.	76
Tabela 35. Zestawienie wyników z badań o niższej wiarygodności zidentyfikowanych dla opatrunku DibuCell Active® i komparatora.	79
Tabela 36. Słowa kluczowe wykorzystane podczas głównego przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalny, aktywny opatrunek) i komparatorów, w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.	122
Tabela 37. Strategia i wyniki głównego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalny, aktywny opatrunek) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2020 roku).	123
Tabela 38. Dodatkowa strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla komparatorów w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego względem opatrunku DibuCell Active®, w leczeniu przewlekłych owrzodzeń (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2020 roku).	124
Tabela 39. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalny, aktywny opatrunek) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2020 roku).	125

Tabela 40. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania opatrunków stanowiących komparatory dla wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalny, aktywny opatrunek) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2020 roku).....	126
Tabela 41. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	132
Tabela 42. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalnego, aktywnego opatrunku) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.....	134
Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu o akronimie ULCERUS 1/2014 [1]-[4], na podstawie danych z referencji [1] i [2] – dane dla chorych uwzględnionych w analizie statystycznej wyników (populacja PP). 143	143
Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Szkiler i wsp. 2019 [5].	145
Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu II uczestniczących w badaniu ULCERUS 1/2014 w grupie badanej leczonej opatrunkiem DibuCell Active® + Biatain Ag®, na podstawie referencji [4].	146
Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Chilarski i wsp. 2007 [6].....	147
Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Chilarski i wsp. 2004 [7].....	147
Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Piatkowski i wsp. 2012 [10].....	147
Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Andriessen i wsp. 2009 [11] (populacja ITT). ..	148
Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Donaghue i wsp. 1998 [12]*.	149
Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa pacjentki ujętej w opisie przypadku Yi i wsp., 2012 [13].	149
Tabela 52. Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.	150
Tabela 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania akronimie ULCERUS 1/2014 [1]-[3].....	157
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Piatkowski i wsp. 2012 [10].....	159
Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Andriessen i wsp. 2009 [11].	159
Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Donaghue i wsp. 1998 [12]*.	160
Tabela 57. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.....	161
Tabela 58. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	162
Tabela 59. System klasyfikacji owrzodzeń Wagnera.	162
Tabela 60. Skala klasyfikacji odleżyn wg Torrance'a.....	162
Tabela 61. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	163
Tabela 62. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [84].....	163
Tabela 63. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [88].	164
Tabela 64. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	164

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) opatrunku DibuCell Active® stosowanego w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.	128
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) komparatorów dla opatrunku DibuCell Active®: Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon®, Medisorb H®.....	130
Schemat 3. Dodatkowy diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dla komparatorów, które mogły by być wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego z opatrunkiem DibuCell Active® w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.	131

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat wizyt odbywanych przez pacjentów w badaniu ULCERUS 1/2014, przedstawiony w referencji [1].....	39
Rysunek 2. Schemat przepływu pacjentów w badaniu ULCERUS 1/2014, przedstawiony w referencji [1].....	40

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalnego, aktywnego opatrunku) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [82] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań [85]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (██████████) ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 25-27.03.2020 roku (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2020 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania wyrobu

medycznego DibuCell Active® (biodegradowalny, aktywny opatrunek) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do: wnioskowanego wskazania czy limitów związanych z rodzajem punktów końcowych – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

Tabela 36. Słowa kluczowe wykorzystane podczas głównego przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalny, aktywny opatrunek) i komparatorów, w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Z uwagi na niewielką liczbę wyników w poszczególnych bazach danych dla słów kluczowych dotyczących analizowanej interwencji i komparatorów, nie zastosowano słów kluczowych specyficznych dla problem zdrowotnego - pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – wyrób medyczny DibuCell Active®	<i>DibuCell OR CeltherAct OR Dibutyrylochityna OR dibutyrylchitin OR dibutyryl chitin OR chitin dibutyrate OR Dibushield Pro-Heal OR Dibushield OR butyrylchitin OR DBC</i>
AND	
Interwencja opcjonalna I (komparator) – Suprasorb C*	<i>Suprasorb OR Suprasorb C</i>
Interwencja opcjonalna II (komparator) – Fibracol Plus*	<i>Fibracol OR Fibracol Plus</i>
Interwencja opcjonalna III (komparator) – Sorbalgon*	<i>Sorbalgon</i>
Interwencja opcjonalna IV (komparator) – Medisorb H*	<i>Medisorb OR Medisorb H</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka – szerokie wyszukiwanie opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji wnioskowanej DibuCell Active	<i>Z uwagi na niewielką liczbę wyników danych dla słów kluczowych dotyczących analizowanej interwencji, nie zastosowano filtrów</i>

Słowa kluczowe	
Metodyka – wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatorów, przydatnych do porównania pośredniego z interwencją wnioskowaną	Z uwagi na niewielką liczbę wyników danych dla słów kluczowych dotyczących komparatorów, nie zastosowano filtrów
AND	
Język	English, Polish

*z uwagi na różnice w procesie pozyskiwania i obróbki głównych składników, różnice w mikrostrukturze, charakterze zastosowanych środków sieciujących, czasie usieciowania, zastosowanych dodatkowych substancji pomocniczych, sposobie mocowania, kształcie, pomiędzy opatrunkami różnych producentów zawierających podobny skład [128], [129], [130], co może mieć w konsekwencji przełożenie na różnice w efektywności, w strategii wyszukiwania ograniczono się do zastosowania słów kluczowych odnoszących się do nazw handlowych konkretnych opatrunków obranych na komparatory.

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 37. Strategia i wyniki głównego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalny, aktywny opatrunek) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2020 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Interwencja wnioskowana – szerokie przeszukanie				
#1	<i>DibuCell OR CeltherAct</i> ^{1,2,3}	0	0	0
#2	<i>Dibutyrylochityna OR dibutyrylchitin OR butyrylchitin</i> ^{1,2,3}	10	14	0
#3	<i>Dibushield Pro-Heal OR Dibushield</i> ^{1,3} <i>dibushield AND 'pro heal' OR dibushield</i> ²	1	0	0
#4*	<i>DBC AND (wound OR wounds OR ulcer OR ulcers)</i> ^{1,2,3}	28	15	4
#5	<i>dibutyryl AND chitin OR (chitin AND dibutyrate)</i> ^{1,3} <i>dibutyryl AND chitin</i> ²	6	8	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	36	28	5#
#7	#6 ^ \$	32	5	-
Komparatory – szerokie przeszukanie pod kątem badań przydatnych do porównania pośredniego/zestawienia wyników z DibuCell Active®				
#8	<i>Suprasorb OR Suprasorb C</i> ^{1,3} <i>suprasorb OR 'suprasorb c'</i> ²	14	49\$	15#
#9	<i>Fibracol OR Fibracol Plus</i> ^{1,3} <i>fibracol OR 'fibracol plus'</i> ²	3	10\$	12#
#10	<i>Sorbalgon</i> ^{1,2,3}	11	23\$	10#
#11	<i>Medisorb OR Medisorb H</i> ^{1,3} <i>medisorb OR 'medisorb H'</i> ²	15	50\$	11#
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	43	128	44

*z uwagi na znaczną liczbę niespecyficznych wyników dla skrótu DBC (który stosowany jest nie tylko w odniesieniu do dibutyrylochityny), zastosowano dodatkowe zawężenie do słów kluczowych „wound” lub „wounds” lub „ulcer” lub „ulcers” związanych z problemem zdrowotnym.

^język: English, Polish.

\$ baza Embase: AND [embase]/lim NOT [medline]/lim.

baza Cochrane: Word variations have been searched.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano randomizowane (uwzględniające porównanie opatrunku DibuCell Active® + Biatain Ag® z samym opatrunkiem Biatain Ag®) oraz badania kliniczne bez randomizacji dotyczące oceny efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) stosowania opatrunku DibuCell Active® w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami. Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, w których porównywano efekty stosowania interwencji wnioskowanej względem wybranych komparatorów jak i badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

Przeprowadzono również dodatkowe wyszukiwanie badań randomizowanych dla komparatorów, które mogłyby być wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego z opatrunkiem DibuCell Active®. W przeszukaniu tym uwzględniono słowa kluczowe, połączone operatorem logicznym „AND”:

- dla wnioskowanej populacji;
- dla wspólnego komparatora (opatrunku piankowego Biatain Ag®);
- dla komparatorów, z uwzględnieniem dodatkowo materiałów, z których zostały wykonane (kolagenu, alginianu, hydrokoloidu).

Badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia tj. w których zastosowano opatrunki wybrane na komparatory (Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon® czy Medisorb H®) wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.

Tabela 38. Dodatkowa strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla komparatorów w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego względem opatrunku DibuCell Active®, w leczeniu przewlekłych owrzodzeń (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2020 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Słowa kluczowe dotyczące populacji				
#1	<i>wound OR wounds OR ulcer OR ulcers OR burn OR burns OR injury OR injuries OR diabetic foot OR diabetic feet OR bedsore OR bedsores OR bed sore OR bed sores</i> ^{1, 3} <i>wound OR wounds OR ulcer OR ulcers OR burn OR burns OR injury OR injuries OR (diabetic AND foot) OR (diabetic AND feet) OR bedsore OR bedsores OR (bed AND sore) OR (bed AND sores)</i> ²	1869149	2 280 731	114 987
Słowa kluczowe dla opatrunków				
#2	<i>dressing OR dressings OR coating</i> ^{1, 2, 3}	95 053	114 312	19 265
Słowa kluczowe dla komparatorów				
#3	<i>collagen OR collagenosa</i> ^{1, 2, 3}	220 482	298 220	8009
#4	<i>alginate OR alginatosa</i> ^{1, 2, 3}	19 102	22937	890

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ⁷	Embase ²	Cochrane ³
#5	<i>hydrocolloid OR hydrocolloidosa</i> ^{1, 2, 3}	143 113	3 423	556#
#6	#3 OR #4 OR #5	373073	322 303	9028#
Słowa kluczowe dla wspólnego komparatora				
#7	<i>Biatain OR Biatain AG OR foam</i> ^{1, 3} <i>biatain OR (biatain AND ag) OR foam</i> ²	20 978	29 568	2626#
Dodatkowe wyszukiwanie badań randomizowanych dla komparatorów				
#8	#1 AND #2 AND #6 AND #7	202	483	129#
#9	#8 &	56	9	60#
#10	#9^	50	9	-

baza Cochrane: Word variations have been searched.

& baza Pubmed: Randomized Controlled trial, Clinical Controlled trial, Comparative study; baza Embase: Randomized Controlled trial; Controlled Clinical trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane: trials.

^język: English, Polish.

W wyniku przeprowadzonego dodatkowego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań dla komparatorów tj. opatrunków Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon® czy Medisorb H®, które mogły by być wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego względem opatrunku DibuCell Active®.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących opatrunku DibuCell Active® i komparatorów stosowanych w leczeniu przewlekłych owrzodzeń. Ponadto, przeszukano rejestry badań klinicznych w celu odnalezienia badań w toku, a także medyczne serwisy internetowe w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dedykowanych ocenie bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 39. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalny, aktywny opatrunek) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2020 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>DibuCell</i>	0
	#2	<i>dibutyrylchitin</i>	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	<i>DibuCell</i>	0
	#2	<i>dibutyrylchitin</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>DibuCell</i>	0
	#2	<i>dibutyrylchitin</i>	0
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>DibuCell</i>	0

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
	#2	<i>dibutyrylchitin</i>	0
Health Canada (HC)	#1 #2	<i>DibuCell</i> <i>dibutyrylchitin</i>	0 0
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1 #2	<i>DibuCell</i> <i>dibutyrylchitin</i>	0 0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1 #2	<i>DibuCell</i> <i>dibutyrylchitin</i>	0 0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1 #2	<i>DibuCell</i> <i>dibutyrylchitin</i>	0 0
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1 #2	<i>DibuCell</i> <i>dibutyrylchitin</i>	0 0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1 #2	<i>DibuCell</i> <i>dibutyrylchitin</i>	0 0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1 #2	<i>DibuCell</i> <i>dibutyrylchitin</i>	0 0
The Uppsala Monitoring Centre	#1 #2	<i>DibuCell</i> <i>dibutyrylchitin</i>	0 0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	#1 #2 #3	<i>DibuCell</i> <i>Dibutyrylchitin</i> <i>Dibutyrylochityna</i>	0 0 0
Badania pierwotne i opracowania wtórne			
Trip Database	#1	<i>DibuCell OR</i> <i>dibutyrylchitin</i>	2
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>DibuCell OR</i> <i>dibutyrylchitin</i>	0
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1 #2	<i>DibuCell OR</i> <i>dibutyrylchitin</i>	0
EWMA – European Wound Management Association https://ewma.org/	#1 #2	<i>DibuCell</i> <i>dibutyrylchitin</i>	1 0
Celther Polska ; http://www.celther.com/pl/	Przeszukani e ręczne	-	0
http://dibucell.pl/	Przeszukani e ręczne	-	2
CEON biblioteka nauki http://bibliotekanauki.ceon.pl/yadda/search/general.action?cid=6b8d004f-ba14-4c97-a2df-b5d83fd42a2d	#1 #2	<i>DibuCell</i> <i>dibutyrylchitin</i>	0 40
Polska Bibliografia Lekarska	#1	<i>DibuCell</i> (dowolne słowa opisu)	0
	#2	<i>Dibutyrylchitin</i> (dowolne słowa opisu)	5
	#3	<i>Dibutyrylochityna</i> (dowolne słowa opisu)	0
EUDAMED https://eudamed.eu/index.php/mdr-eudamed-services/	#1 #2	<i>DibuCell</i> <i>dibutyrylchitin</i>	0 0

Tabela 40. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania opatrunków stanowiących komparatory dla wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalny, aktywny opatrunek) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2020 roku).

Komparator	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
CEON biblioteka nauki http://bibliotekanauki.ceon.pl/yadda/search/general.action?cid=6b8d004f-ba14-			

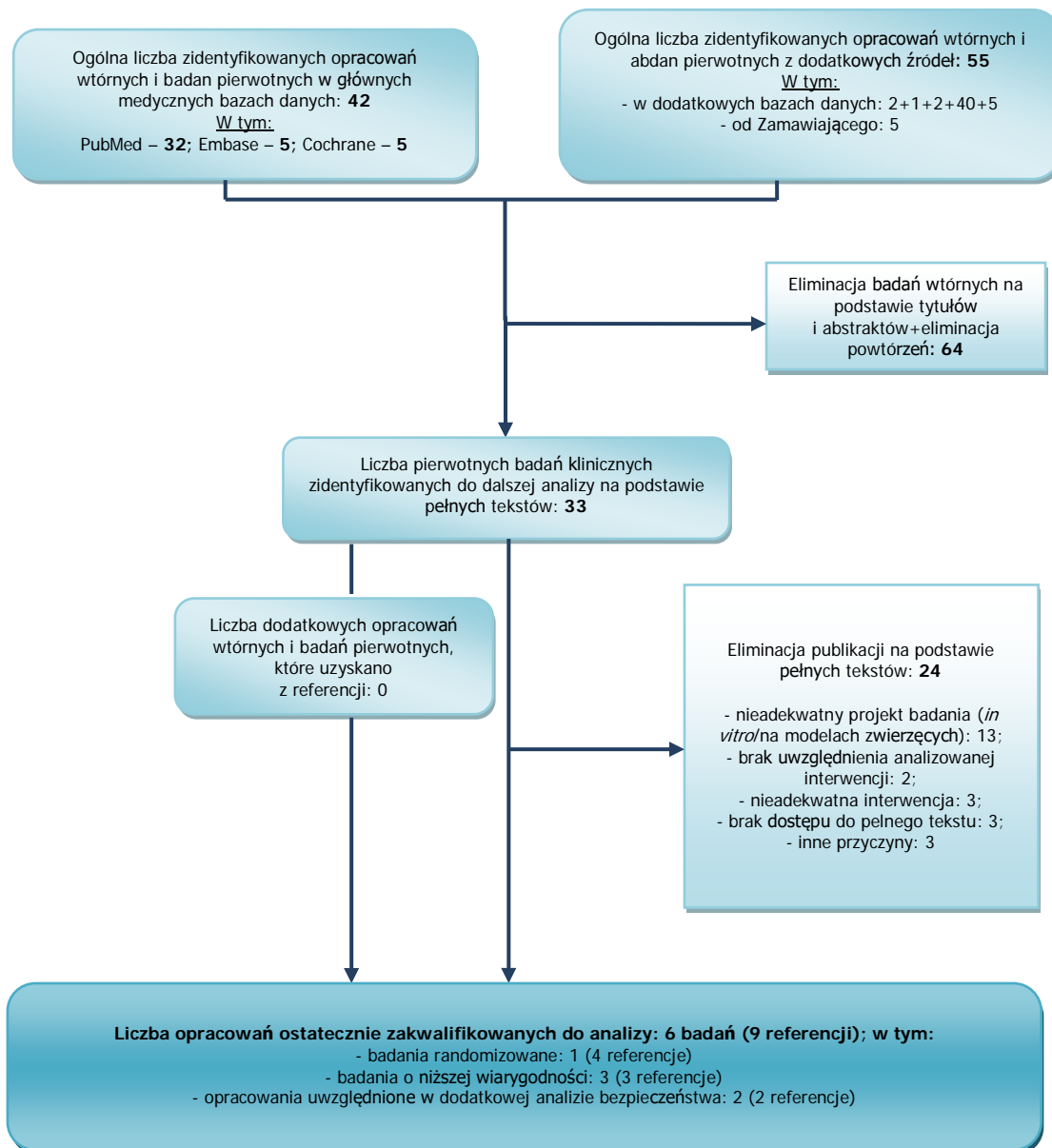
Komparator	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
4c97-a2df-b5d83fd42a2d			
Suprasorb C®	#1	<i>Suprasorb</i>	0
Fibracol Plus®	#1	<i>Fibracol</i>	0
Sorbalgon®	#1	<i>Sorbalgon</i>	0
Medisorb H®	#1	<i>Medisorb</i>	1
Polska Bibliografia Lekarska			
Suprasorb C®	#1	Suprasorb (dowolne słowa opisu)	0
Fibracol Plus®	#1	Fibracol (dowolne słowa opisu)	0
Sorbalgon®	#1	<i>Sorbalgon®</i> (dowolne słowa opisu)	0
Medisorb H®	#1	<i>Medisorb</i> (dowolne słowa opisu)	1
Strony producentów opatrunków			
Suprasorb C® https://www.lohmann-rauscher.com/pl-pl/	#1	<i>Suprasorb</i>	16
Suprasorb C® https://www.lohmann-rauscher.com/en/science/publication-search/	#1	<i>Suprasorb C</i>	78
Fibracol Plus® http://www.systagenix.com.br/	#1	<i>fibracol</i>	4
Sorbalgon® https://www.hartmann.info/pl-pl	#1	<i>sorbalgon</i>	3
Medisorb H® https://www.matopat24.pl/	#1	<i>Medisorb H</i>	1

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej. Nie zidentyfikowano jednakże żadnych opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkadziesiąt publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej opatrunku DibuCell w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla opatrunku DibuCell Active®



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) opatrunku DibuCell Active® stosowanego w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

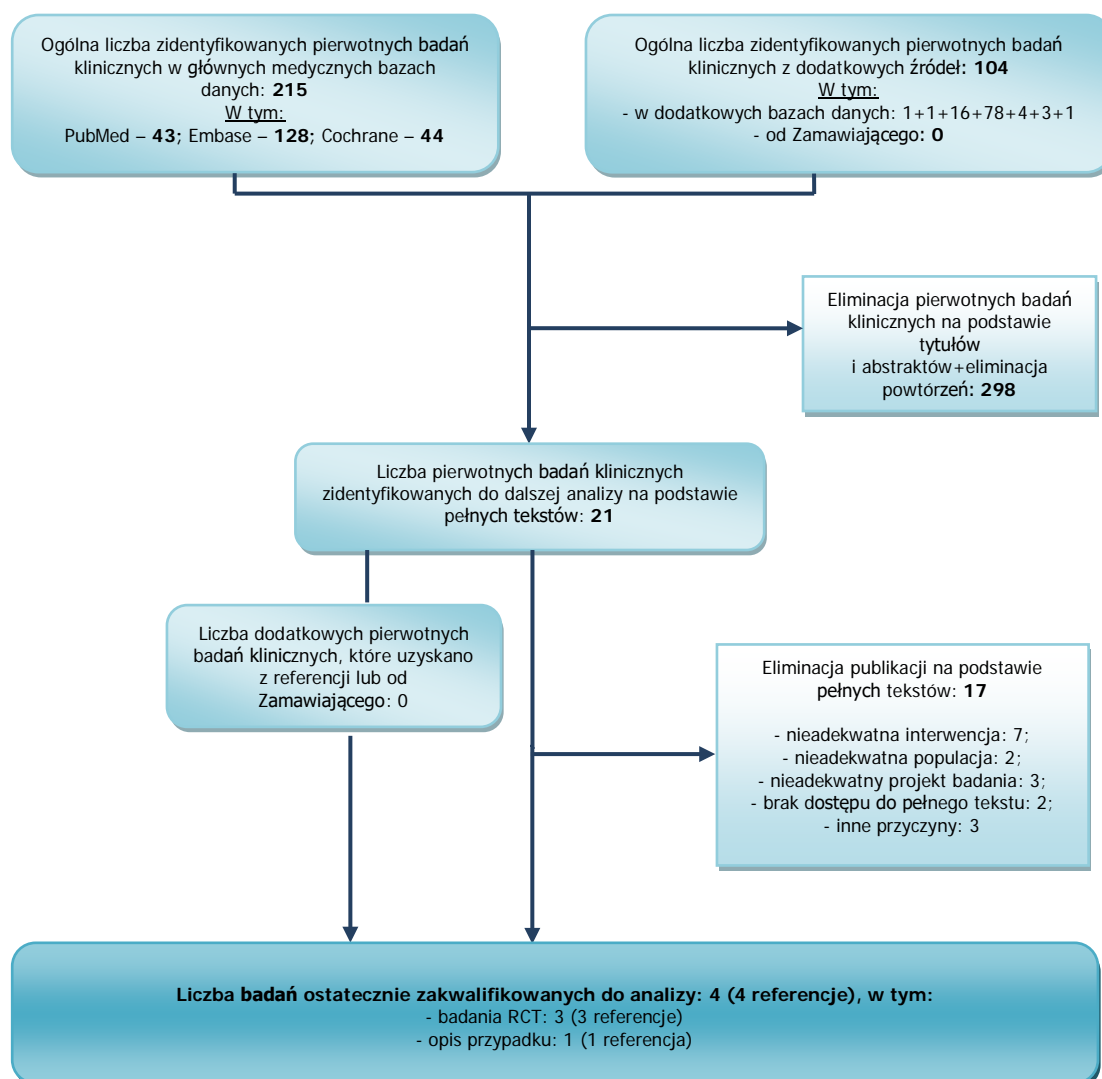
- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie ULCERUS 1/2014 [1]-[4], oceniające efekty stosowania opatrunku DibuCell Active® [wcześniejsza nazwa CeltherAct] wraz z opatrunkiem Biatain Ag® w bezpośrednim porównaniu z opatrunkiem Biatain Ag®, przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech

infekcji;

- 3 badania o niższej wiarygodności: Szkiler i wsp. 2019 [5], Chilarski i wsp. 2007 [6], Chilarski i wsp. 2004 [7];
- 2 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: ulotkę dla pacjenta wraz z instrukcją aplikacji, dołączone do wyrobu medycznego DibuCell Active® [8] oraz dokument dotyczący oceny klinicznej wyrobu medycznego DibuCell Active® (Celther Act) z 2017 roku [9], otrzymany od Zamawiającego.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych, raportów HTA, meta-analiz), kwalifikujących się do włączenia do analizy.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla komparatorów



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) komparatorów dla opatrunku DibuCell Active®: Suprasorb C®, Fibracol Plus®, Sorbalgon®, Medisorb H®.

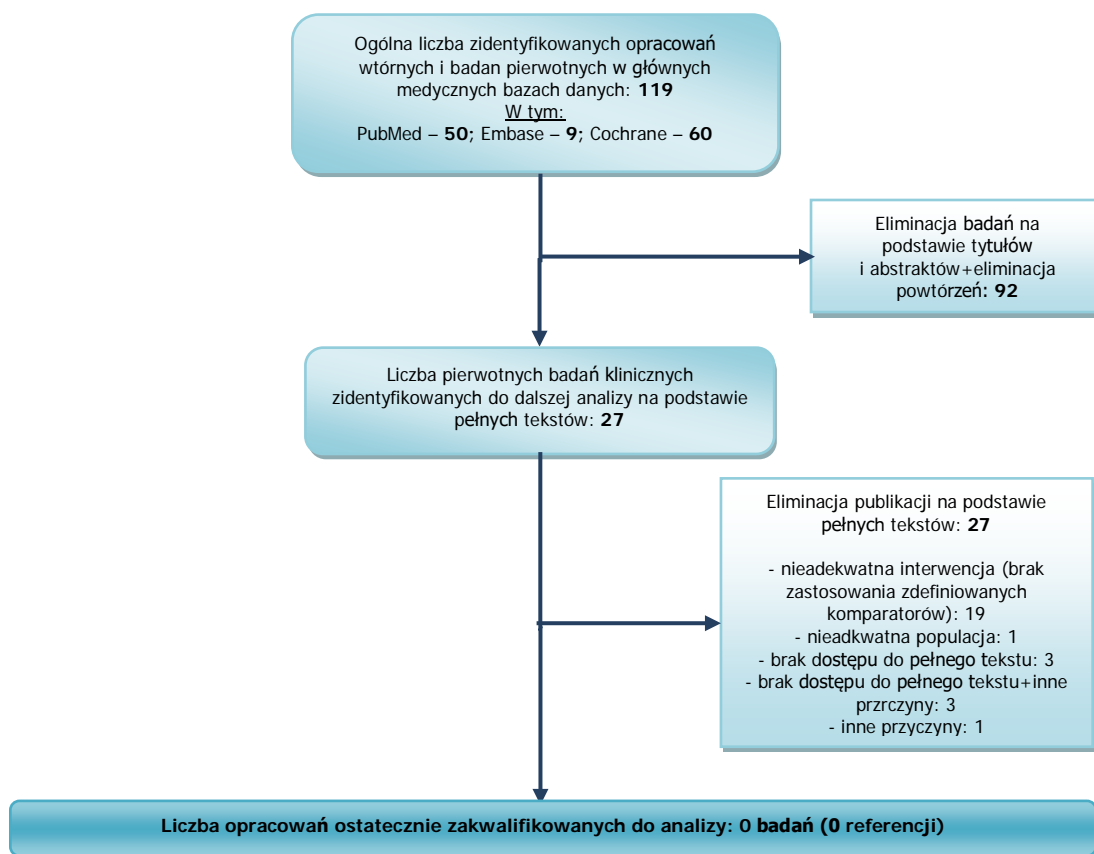
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań użytecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego opatrunku DibuCell Active® względem wybranych komparatorów. Odnaleziono natomiast inne badania dla komparatorów:

- 1 badanie RCT, Piatkowski i wsp. 2012 [10], dotyczące porównania opatrunku Suprasorb P® vs Suprasorb C® + Suprasorb P®, u pacjentów z odleżynami;
- 1 badanie RCT, Andriessen i wsp. 2009 [11], dotyczące zastosowania opatrunku Suprasorb P® vs Suprasorb C® + Suprasorb P® vs gaza parafinowa, u pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych;

- 1 badanie RCT, Donaghue i wsp. 1998 [12], dotyczące zastosowania opatrunku Fibracol® vs standardowa gaza, u pacjentów ze stopą cukrzycową;
- 1 opis przypadku dziecka z poważnymi owrzodzeniami leczonego Sorbalgonem® – Yi i wsp. 2012 [13].

Nie odnaleziono żadnego badania pierwotnego dedykowanego opatrunkowi Medisorb H®.

Diagram PRISMA dotyczący dodatkowego wyszukiwania badań pierwotnych w 3 głównych bazach dla komparatorów, pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego z opatrunkiem DibuCell Active®



Schemat 3. Dodatkowy diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dla komparatorów, które mogły by być wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego z opatrunkiem DibuCell Active® w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

W wyniku dodatkowego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań dla komparatorów, które mogły by być wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego względem opatrunku DibuCell Active®.

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania opatrunku DibuCell Active® w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 41. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Szerokie wyszukiwanie dla opatrunku DibuCell Active®	
Nieadekwatny projekt badania – badania przeprowadzone w warunkach <i>in vitro</i> na liniach komórkowych/fragmentach tkanek/krwii pobranej od pacjentów i/lub na zwierzętach	Drobnik i wsp. 2017 [14], Jang i wsp. 2012 [15], Błasinska i wsp. 2008 [16], Muzzarelli i wsp. 2005 [17], Gliścińska i wsp. 2012 [18], Pielka i wsp. 2002 [19], Krucińska i wsp. 2007 [20], Paluch i wsp. 1999 [21], Orłowska i wsp. 2015 [22], Skołucka-Szary i wsp. 2016 [23], Bogun i wsp. 2013 [24], Kruciński i wsp. 2012 [25], Szymonowicz i wsp. 2004 [26]
Przeglądy systematyczne, w których nie uwzględniono badań dla wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu	Maggie i wsp. 2017 [27], Norman i wsp. 2018 [28]
Nieadekwatna interwencja – maść z dibutyrylem cAMP (ang. <i>dibutyryl cyclic AMP</i> ; DT-5621)	Niimura i wsp. 1991 [29], Nimura i wsp. 1990 [30]
Nieadekwatna interwencja – fiolet goryczki (gencjana) z dibutyrylem cAMP i jodowanym powidonem, nieadekwatna populacja – pacjenci z zainfekowanymi ranami	Toba i wsp. 1997 [31]
Brak wyników z zakresu skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa – badanie właściwości DBC w warunkach <i>in vitro</i> lub właściwości fizyko-chemicznych, procesu wytwarzania	Błasińska i wsp. 2004 [32], Krucińska i wsp. 2000 [33]
Opracowanie wtórne – praca przeglądowa, nie oparta na przeglądzie systematycznym	Skolucka-Szary i wsp. 2016 [34]
Doniesienie konferencyjne zidentyfikowane w czasie analizy referencji włączonych publikacji, brak dostępu do pełnego tekstu	Kieskens i wsp. 2006 [35]
Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji	Viji Chandran i wsp. 2015 [36], Błasińska 2012 [37]
Wyszukiwanie przeprowadzone dla komparatorów	
Badanie pierwotne – nieadekwatna interwencja i populacja – urządzenie/system Suprasorb® CNP do terapii podciśnieniowej u pacjentów z perforacją uchyłków esicy	Gasser i wsp. 2019 [38]
Nieadekwatna interwencja, metodyka badania – Suprasorb X® + biguanid poliheksametylenowy (PHMB), badanie w warunkach <i>in vitro</i>	Wiegand i wsp. 2017 [39]
Nieadekwatna interwencja – Suprasorb X®	Alvarez i wsp. 2012 [40], Leselink i wsp. 2011 [41], Wild i wsp. 2010 [42]
Nieadekwatna metodyka/projekt badania – badania właściwości fizyko-chemicznych, właściwości biologicznych w warunkach <i>in vitro</i>	Khampieng i wsp. 2018 [43]
Nieadekwatna interwencja/populacja – Suprasorb Ag® – stosowany w przypadku ran z cechami infekcji	Ruggeri i wsp. 2016 [44]
Brak wyodrębnienia danych dla opatrunku Suprasorb C®	Andriessen i wsp. 2009 [45]
Dostępny jedynie poster, brak pełnego tekstu badania, brak opublikowania w postaci abstraktu konferencyjnego w czasopiśmie, ocena trzeciorzędowych, nieadekwatnych punktów końcowych	Piatkowski i wsp. 2005 [46]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Brak możliwości dostępu do pełnego tekstu badania, w dostępnym abstrakcie brak danych na temat rodzaju opatrunku Suprasorb (P, C, X czy A)	Sedov i wsp. 2007 [47]
Niepełne dane bibliograficzne uniemożliwiające zidentyfikowanie publikacji – brak dostępu do pełnego tekstu	Donaghue i wsp. 1996 [48]
Nieadekwatna populacja – pacjenci z zainfekowanymi ranami	Monsen i wsp. 2014 [49]
Nieadekwatny projekt badania – badanie w warunkach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> na modelu zwierzęcym	Lin i wsp. 2012 [50], Lin i wsp. 2012 [52]
Nieadekwatna populacja – pacjenci po oparzeniach, z ranami po przeszczepie skóry, wskazującymi na ostry a nie przewlekły charakter ran	Zheng i wsp. 2016 [51]
Nieodpowiedni język publikacji – czeski	Hajek i Sedlarik 1992 [53]
Nieadekwatna interwencja – Medisorb R®	Latańska i wsp. 2019 [54]
Dodatkowe przeszukanie baz dla komparatorów, pod kątem badań przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego	
Nieodpowiednia interwencja – w badaniu nie stosowano właściwych komparatorów (opatunków Fibracol Plus®, Medisorb H®, Suprasorb C® lub Sorbalgon®) lub nie podano informacji o nazwie handlowej zastosowanego opatrunku	Park i wsp. 2019 [55], López-Delis i wsp. 2018 [56], Romanelli i wsp. 2015 [57], Brenner i wsp. 2015 [58], Dini i wsp. 2013 [59], Gottrup i wsp. 2013 [60], Ashby i wsp. 2012 [61], Jude i wsp. 2007 [62], Münter i wsp. 2006 [63], Bale i wsp. 1997 [64], Erring i wsp. 2019 [65], Souliotis i wsp. 2016 [66], Bots i wp. 2004 [67], Kloeters i wsp. 2016 [68], Scurr i wsp. 1993 [69], Charles i wsp. 2002 [70] Charles i wsp. 2002 [71], Hart i wsp. 1999 [72], Hart i wsp. 1998 [73]
Nieadekwatna populacja – pacjenci z nienaruszoną skórą, opatrunki stosowane prewencyjnie	da Silva Augusto F i wsp. 2019 [74]
Tylko projekt badania, brak wyników, brak zastosowania interwencji wybranych na komparatory	Guillén-Solà M i wsp. 2013 [75]
Brak dostępu do pełnego tekstu badania	Dmochowska i wsp. 1999 [76]
Brak dostępu do pełnego tekstu, najprawdopodobniej abstrakty konferencyjne do badań pełnotekstowych uwzględnionych w niniejszej analizie	Piatkowski i wsp. 2011 [77], Piatkowski i wsp. 2011 [78]
Brak pełnego tekstu, nieodpowiednia forma publikacji – poster	Nowak i wsp. 1996 [79]
Brak dostępu do pełnego tekstu, abstrakty konferencyjne	Coutts i wsp. 2000 [80], Dealey i wsp. 1997 [81]

14.3. CHARAKTERYSTYKA WYROBU MEDYCZNEGO

Charakterystyka wyrobu medycznego DibuCell Active® (aktywny, biodegradowalny opatrunek) oraz komparatorów została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [87].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 42. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania wyrobu medycznego DibuCell Active® (biodegradowalnego, aktywnego opatrunku) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Randomizowane badania kliniczne					
<p>Badanie o akronimie ULCERUS 1/2014 [1]-[4]</p>	<p>Badanie eksperymentalne (brak danych nt. fazy) randomizowane, pojedynczo zaślepiene, wieloośrodkowe (19 ośrodków), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIB[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej [2], sprawozdania końcowego z badania dostarczonego przez Zamawiającego [1] oraz manuskryptów publikacji dotąd nieopublikowanych [3], [4].</u></p> <p>[REDACTED]</p> <p>Sponsor: Celther Polska Sp. z o.o.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niejasne.</p>	<p>Pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji, N=160.</p> <p><u>Grupa badana:</u> biodegradowalny opatrunek DibuCell Active® [wcześniejsza nazwa CeltherAct] stosowany wraz z opatrunkiem Biatain Ag® [Coloplast]; N=80;</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> opatrunek Biatain Ag® [Coloplast]; N=80.</p> <p>[REDACTED]</p>	<p><u>Spośród zrandomizowanych pacjentów:</u></p> <p>[REDACTED]</p>	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena tempa gojenia się owrzodzeń leczonych opatrunkiem CeltherAct w stosunku do tempa gojenia owrzodzeń u pacjentów leczonych opatrunkiem Biatain Ag®, - ocena zmniejszenia pola powierzchni owrzodzenia w przedziale czasowym od wizyty A1 do A9 w zależności od stosowanego leczenia: opatrunek DibuCell Active® [CeltherAct] versus Biatain Ag®, - odsetek wygojonych owrzodzeń pacjentów leczonych opatrunkiem DibuCell Active®, w stosunku do pacjentów leczonych opatrunkiem Biatain Ag® [W trakcie trwania badania klinicznego zmodyfikowany został 	<p><u>Kryteria włączenia na wizycie skринingowej S1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - udzielenie świadomej zgody na udział w badaniu, - wiek: ukończone 18 lat w dniu włączenia do badania, - obecność owrzodzenia płaskiego i płytkiego, bez klinicznych cech infekcji oraz po wcześniejszym oczyszczeniu chirurgicznym lub enzymatycznym, zlokalizowanych w obrębie podudzia kończyny dolnej (pomiędzy kostką a kolanem) wielkości 5-50 cm². W przypadku owrzodzeń obecnych na obu kończynach do badania wybierane jest owrzodzenie z jednej kończyny, w przypadku obecności kilku owrzodzeń na jednej kończynie, do badania wybierane jest jedno chyba, że kilka owrzodzeń rozlokowanych jest w ten sposób, że łącznie nie przekraczają wymiarów 50 cm² – wtedy wszystkie jednocześnie mogą być leczone w ramach badania, - czas trwania owrzodzenia nie krótszy niż 6 tygodni i nie dłuższy niż 46 tygodni, - wskaźnik kostka-ramię w zakresie od 0,8 - 1,1 lub ciśnienie na paluchu powyżej 50 mmHg, - zgoda na stosowanie jednej z uznanych za skuteczne metod antykoncepcji (leki hormonalne, prezerwatywa, wkładka domaciczna) w czasie trwania badania w przypadku kobiet w okresie rozrodczym* oraz

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>[Redacted]</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Planowany czas obserwacji pacjenta wynosił ok. 11 tygodni, w czasie których pacjent odbywał 12 wizyt: dwie wizyty skriningowe (S), dziewięć wizyt aktywnych (A) oraz wizytę follow-up (FU). W przypadku</p>	<p>Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji [<i>lost to follow up</i>].</p> <p>[Redacted]</p>	<p>zapis dotyczący pierwszorzędkowych punktów końcowych. Zmiana polegała na scaleniu dwóch wymienionych w protokole punktów w jeden, ze względu na równoważność ich zapisów].</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - analiza wyników na skali oceny bólu w wizualnej skali analogowej [VAS]; - analiza wyników na skali oceny jakości życia [Kwestionariusz Jakości Życia]; - ocena charakteru i koloru wysięku z rany; - stopień degradacji badanego opatrunku w obrębie rany, - przyleganie opatrunku do rany; - ocena liczby zużytych opatrunków; - ocena profilu bezpieczeństwa. <p>Dane i wyniki pacjentów pozyskiwano przy zastosowaniu Karty Obserwacji Klinicznej (ang. <i>Case Report Form</i>);</p>	<p>mężczyzn, których partnerki są w okresie rozrodczym. Konieczność stosowania antykoncepcji nie dotyczy mężczyzn po obustronnej wazektomii (wykonanej ponad 6 miesięcy temu) lub obustronnej orchidektomii.</p> <p>*Za pacjentki będące w wieku rozrodczym, można uznać kobiety, które miały miesiączkę w czasie ostatnich 52 tygodni i które nie zostały poddane histerektomii lub obustronnej resekcji jajników.</p> <p>[Redacted]</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>wcześniejszego zagojenia owrzodzenia liczba wizyt aktywnych ulegała zmniejszeniu. W razie konieczności dopuszczalne było przeprowadzenie wizyt dodatkowych. Faza skringowa trwała ok. tygodnia. Odstęp między wizytami na początku fazy aktywnej były krótsze (2-4 dni) i ulegały wydłużeniu od wizyty 4 (4-10 dni). Wizyta follow-up odbywała się ok. 2 tygodnie po ostatniej wizycie aktywnej.</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>CRF)</p>	<p>[Redacted]</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					[REDACTED]

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badania nierandomizowane					
<p>Szkiler i wsp. 2019 [5]</p> <p>Ocena w skali NICE: 4 punkty</p>	<p>Obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, opis serii przypadków, typu IVB[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Do 6 tygodni.</p> <p><u>Sponsor:</u> Nie podano.</p>	<p>Pacjenci geriatryczni (≥84 r.ż), z odleżynami lub ranami pourazowymi, N=4.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> rany oczyszczano i przemywano płynem SutriSept[®], następnie aplikowano opatrunek DibuCell Active[®] (po lekkim zwilżeniu w celu zapewnienia lepszego przylegania do łożyska rany), z zapasem 5 mm poza brzegami rany; jako opatrunki wierzchnie stosowano Solvaline[®] N, lekko nawilżony SutriSeptem[®], i opatrunek chłonny Vliwazell[®]. Opatrunki wierzchnie były zmieniane co 2-3 dni od momentu aplikacji; kolejne pełne warstwy DibuCell Active[®] dokładano po całkowitym lub częściowym wchłonięciu opatrunku, a po 10 dobach od pierwszej</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> - ocena powierzchni/wymiarów rany; - ocena krawędzi rany; - ocena uniesienia/wypłaszczenia rany; - ocena ilości wysięku z rany; - analiza degradacji opatrunku w ranie. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obecność ran przewlekłych i/lub rozległych o zróżnicowanej etiologii.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		aplikacji - jedynie punktowo. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> do 6 tygodni.			
Opatrunki z DBC o innym rodzaju utkania					
Chilarski i wsp. 2007 [6] Ocena w skali NICE: 6 punktów	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, badanie jednośrodkowe typu IVC [^] . <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Nie podano. <u>Sponsor:</u> badanie częściowo finansowane przez Komisję Europejską w ramach projektu CHITOMED, QLK5-CT-2002-01330.	Dzieci z ranami oparzeniowymi (oparzenia termiczne, n=4) oraz różnego pochodzenia (n=5), N=9. <u>Schemat leczenia:</u> biodegradowalny, sterylny opatrunek wykonany z dibutyrylochityny (DBC) wytworzonej techniką igłowania z chityny pozyskanej z pancerzy krewetek. Nie były stosowane inne formy terapii. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> w grupie pacjentów z oparzeniami opatrunki aplikowano na okres 1-2 tygodni.	-	- całkowite zagojenie rany; - możliwość uniknięcia interwencji chirurgicznej prowadzonej w celu promocji procesu gojenia	<u>Kryteria włączenia:</u> - populacja pediatryczna; - obecność ran (oparzenia termiczne, lub o innej etiologii), które mogły być leczone z zastosowaniem DBC.
Chilarski i wsp. 2004 [7] Ocena w skali NICE: 5 punktów	Obserwacyjne, jednoramienne, badanie jednośrodkowe typu IVC [^] . <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Nie podano. <u>Sponsor:</u> Nie podano.	Dzieci z ranami oparzeniowymi powłok ciała (n=6) oraz uszkodzeniami mechanicznymi powłok ciała (n=10), N=16. <u>Schemat leczenia:</u> biodegradowalny, sterylny opatrunek wykonany z dibutyrylochityny (DBC).	-	- całkowite zagojenie rany; - możliwość uniknięcia interwencji chirurgicznej prowadzonej w celu promocji procesu gojenia; - ocena wystąpienia objawów infekcji rany.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci pediatryczni z termicznymi lub mechanicznymi obrażeniami ciała, leczeni opatrunkiem z DBC.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>Brak danych na temat zastosowania innych form terapii jednocześnie z opatrunkiem z DBC.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> w grupie pacjentów z oparzeniami opatrunki aplikowano na okres 1-2 tygodni, wśród chorych z mechanicznymi uszkodzeniami powłok ciała – na 1-3 tygodni.</p>			
Badania dotyczące komparatorów					
Piatkowski i wsp. 2012 [10]	<p>Badanie randomizowane (brak danych nt. fazy), pilotażowe, prawdopodobnie otwarte, jednośrodkowe (Rheinisch-Westfaelische Institute of Technology (RWTH) University Hospital, Aachen), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej [10].</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 05-11.2009</p> <p><u>Sponsor:</u> grant edukacyjny z Lohmann & Rausher GmbH dla jednego z autorów.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> wysokie.</p>	<p>Pacjenci z przewlekłymi odleżynami, N=10.</p> <p><u>Grupa badana:</u> Opatrunek Suprasorb C[®]+opatrunek wtórny Suprasorb P[®] [Lohmann and Rausher GmbH], N=5. <u>Grupa kontrolna:</u> opatrunek Suprasorb P[®] [Lohmann and Rausher GmbH], N=5.</p> <p>W badaniu wszystkim pacjentom zmieniano pozycję ciała co 3 godziny, na piankowym materacu.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 21 dni (chyba że wcześniej nastąpiło zagojenie odleżyny).</p>	<p><u>Spośród zrandomizowanych pacjentów:</u> - z 18 pacjentów, poddanych preselekcji, 8 zostało utraconych z okresu obserwacji; - spośród pozostałych 10 chorych w grupie badanej 2/10 (40%) chorych ukończyło badanie w 14 dniu z powodu zagojenia się odleżyny.</p> <p>Analizę wyników z badania przeprowadzono z uwzględnieniem 10 pacjentów.</p>	<p><u>Główne punkty końcowe:</u> - ocena poziomu metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej -2 (MMP-2) i -9 (MMP-9), komórkowych inhibitorów metaloproteinaz -1 (TIMP-1) i -2 (TIMP-2), elastazy i wskaźników angiogenezy w wysięku z rany.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - czasu do zagojenia odleżyny, - redukcja powierzchni owrzodzenia (mierzone za pomocą fotografii, pomiarów średnicy, wspomagane</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z zastołymi odleżynami, utrzymującymi się przez co najmniej 4 tygodnie; - ziarninujące łożysko rany bez tkanki nekrotycznej/martwicy rozplywowej; - brak postępu lub bardzo słaby postęp w gojeniu się odleżyny przez co najmniej 4 tygodnie, wskazujące na stagnację procesu gojenia; - brak klinicznych cech infekcji i/lub krytycznej kolonizacji rany; - w przypadku pacjentów z kilkoma odleżynami docelowo obserwowano największą z nich; - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> - brak.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				oprogramowaniem komputerowym); - ocena profilu bezpieczeństwa; - ocena komfortu stosowania opatrunków; - ocena bólu owrzodzenia przez pacjenta w 10 punktowej skali VAS [0 brak bólu, 10 – najgorszy możliwy ból].	
Andriessen i wsp. 2009 [11]	<p>Badanie randomizowane (brak danych nt. fazy), pilotażowe, pojedynczo zaślepienie (osoby oceniające wystąpienie punktów końcowych), jednoośrodkowe (klinika flebologiczna we Florencji, we Włoszech), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA^ (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej [11].</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 02-07.2007.</p> <p><u>Sponsor:</u> grant z Lohmann & Rausher GmbH, Niemcy.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie/niejasne.</p>	<p>Pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami kończyn dolnych pochodzenia żylnego, N=12.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> Opatrunek Suprasorb C® +opatrunek wtórny Suprasorb P® [Lohmann and Rausher GmbH], N=4.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> opatrunek Suprasorb P® [Lohmann and Rausher GmbH], N=4.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> gaza parafinowa, N=4.</p> <p>Owrzodzenia były przemywane roztworem soli a następnie aplikowano na nie oceniane opatrunki. Częstość zmiany opatrunków pozostawiano do decyzji lekarza – najczęściej 2x w tygodniu, w zależności od ilości wysięku. Pacjenci stosowali jednocześnie mała</p>	<p><u>Spośród zrandomizowanych pacjentów wszyscy ukończyli badanie.</u></p> <p>Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji [<i>lost to follow up</i>].</p> <p>Wszyscy pacjenci ukończyli badanie, co wskazuje na analizę wyników z badania zgodnie z ITT, czyli z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów (N=12).</p>	<p>- ocena powierzchni owrzodzenia (z zastosowaniem fotografii cyfrowej, siatki kwadratowej i oprogramowania komputerowego pozwalającego na pomiar powierzchni); - ocena łożyska rany; - ocena przezskórnego ciśnienia parcjalnego tlenu (TcPO₂) i perfuzji skóry tlenem za pomocą PIM III Laser Doppler Perfusion Imaging; - ocena liczby kapilar w łożysku rany; - ocena nasilenia bólu w 10 cm skali VAS podczas zmiany opatrunku; - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z przezskórnym ciśnieniem parcjalnemu tlenu (TcPO₂) <40 mmHg, który jest powiązany z opóźnieniem w gojeniu się owrzodzeń nóg pochodzenia żylnego; - owrzodzenia nóg pochodzenia żylnego, które nie uległy redukcji pomimo 4 tygodni standardowej terapii (zdefiniowanej jako stosowanie opatrunku pierwotnego i kompresji); - wiek powyżej 18 roku życia; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - owrzodzenia kończyn dolnych pochodzenia żylnego z cechami infekcji (zacerwienie, obrzęk, nasilony ból, zwiększony wysięk); - owrzodzenia kończyn dolnych pochodzenia żylnego z tkanką nekrotyczną lub martwicą rozplywną; - istotna choroba tętnic (ABPI [wskaznik kostka-ramię] <0,8); - owrzodzenia o powierzchni <4 cm² i obwodowe owrzodzenia; - inne przyczyny owrzodzeń: reumatoidalne zapalenie naczyń, owrzodzenia cukrzycowe,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		rozciągliwe bandaże kompresyjne (Rosidal K, Lohmann&Rauscher), zawierające warstwę pianki, wymieniane średnio 2x w tygodniu. Okres leczenia i obserwacji: 4 tygodnie. Wizyty kontrolne odbywały się 2x w tygodniu.			owrzodzenia w przebiegu nowotworów złośliwych; - stosowanie doustnych lub miejscowych kortykosteroidów; - udział w badaniu dotyczącym odleżyn w ciągu ostatniego roku; - pacjenci z demencją lub brakiem orientacji; - znana alergia na lateks lub inny składnik produktu.
Donaghue i wsp. 1998 [12]*	Badanie randomizowane (brak danych nt. fazy), otwarte, prawdopodobnie jednośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA [^] (podejście do testowanej hipotezy: brak danych). <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych <u>Sponsor:</u> grant badawczy z Johnsons & Johnsons Medical Inc. <u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niejasne/wysokie*.	Pacjenci z cukrzycą, u których występowały owrzodzenia stóp (zespół stopy cukrzycowej), N=75. <u>Grupa badana:</u> opatrunek Fibracol Plus®, N=50. <u>Grupa kontrolna:</u> standardowa gaza nasączona solą fizjologiczną, N=25. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 8 tygodni (wizyty kontrolne co 1 tydzień).	Z badania utracono 14/75 (18,7%) pacjentów, w tym 6 z grupy badanej i 8 z grupy kontrolnej: - 3 z powodu nieobecności na 2 lub więcej kolejnych wizytach kontrolnych, - 6 z powodu zdarzeń niepożądanych, - 5 chorych zrezygnowało z udziału w badaniu (własna decyzja pacjenta).	<u>Punkty końcowe z zakresu skuteczności:</u> - redukcja powierzchni owrzodzenia, - redukcja powierzchni owrzodzenia o $\geq 75\%$, - czas do redukcji powierzchni owrzodzenia o $\geq 75\%$, - całkowite wygojenie owrzodzenia, - czas do całkowitego wygojenia owrzodzenia, - ocena zadowolenia pacjentów ze stosowanego opatrunku (w porównaniu do poprzednio stosowanych terapii); - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 21 lat, - właściwa dieta (zgodnie ze wskazaniem poziomu albuminy w surowicy krwi - $>2,5$ g/dl), - prawidłowy przepływ krwi w obrębie kończyn dolnych*, <u>Kryteria wyłączenia:</u> - brak*.
Yi i wsp., 2012 [13]	Opis przypadku - badanie jednoramienne, obserwacyjne typu IVD [^] . <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych.	Pacjentka (9 lat) z ciężkimi owrzodzeniami podudzi w przebiegu erytromegalii pierwotnej. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 2 tygodnie. <u>Schemat leczenia:</u>	-	- stopień zagojenia owrzodzenia, - redukcja (unormowania) liczby płytek krwi, zakres prawidłowy 100-300x10 ⁹ /l).	-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>Sponsor:</u> brak finansowania.	- opatrunki: Sorbalgon®, Atrauman AG®, - aspiryna (100 mg/dobę), - glicyryzyna (zastrzyki, produkt leczniczy Stronger Neo Minophagen C®), - tabletki z szalwi czerwonokorzeniowej.			

^Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996; *Brak pełnych danych odnoszących się do metodyki oraz wyników badania (ze szczególnym uwzględnieniem analizy profilu bezpieczeństwa oraz satysfakcji pacjentów) wynikające z dostępności wyłącznie niekompletnej wersji publikacji (brak dwóch stron tekstu).

Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu o akronimie ULCERUS 1/2014 [1]-[4], na podstawie danych z referencji [1] i [2] – dane dla chorych uwzględnionych w analizie statystycznej wyników (populacja PP).

Cecha	Grupa badana DibuCell Active® + Biatain Ag® N=69	Grupa kontrolna Biatain Ag® N=68
Przedział wiekowy pacjentów, n (%)	29-39 lat	2 (2,89%)
	40-50 lat	7 (10,15%)
	51-61 lat	16 (23,19%)
	62-72 lat	21 (30,44%)
	>73 roku życia	23 (33,33%)
Płeć żeńska n (%) /płeć męska, n (%)		38 (55,1%)/31 (44,9%)
	W normie	30 (43,5%)

Cecha	Grupa badana DibuCell Active® + Biatain Ag® N=69	Grupa kontrolna Biatain Ag® N=68
Osoby stosujące leki przeciwko nadciśnieniu tętniczemu, n (%)	29 (21,2%)	30 (21,9%)
Pacjenci z podwyższonym ciśnieniem krwi w czasie wizyty rekrutacyjnej (leczeni i nieleczeni), n (%)	42 (30,7%)	34 (24,8%)
Pacjenci z wysokim ciśnieniem krwi w czasie wizyty rekrutacyjnej, nieleczeni lekami obniżającymi ciśnienie krwi, n (%)	27 (19,7%)	23 (16,8%)
Pacjenci z wysokim ciśnieniem krwi w czasie wizyty rekrutacyjnej, leczeni lekami obniżającymi ciśnienie krwi, n (%)	17 (12,4%)	10 (7,3%)
Komentarz	Grupy badana i kontrolna były ogólnie dobrze zbalansowane pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i związanych ze stanem zdrowia, za wyjątkiem odsetka pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym, który był liczbowo wyższy w grupie kontrolnej niż w grupie badanej.	

Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Szkiler i wsp. 2019 [5].

Pacjent	Wiek [lata]/płeć	Typ rany przewlekłej	Stan pacjenta/choroby współistniejąca	Poprzednie strategie leczenia	Czas trwania leczenia do zastosowania DibuCell Active®	Wymiary/powierzchnia rany w momencie rozpoczęcia leczenia DibuCell Active®
Pacjent 1	84/M	2 odleżyny V stopnia (wg skali Torrance'a): na kości krzyżowo-ogonowej oraz krętarzu kulszowym prawym.	Stan ciężki, pacjent chorujący na szpiczaka mnogiego, karmiony przez przeskorną, endoskopową gastrostomię, z dusznością spoczynkową wymagającą podawania tlenu, z utrudnionym kontaktem.	- płyn i żel Aqvitox® D, - miód Manuka (Activon® Tube), - maść SutriHeal®, - płyn i żel SutriSept® - 1% kwas octowy; Zastosowanie opatrunków ze srebrem było niemożliwe z powodu pojawiającej się dużej ilości wysięku i degradacji ziarniny po aplikacji srebra.	Kilkanaście miesięcy	- na kości krzyżowo-ogonowej – 26x25 cm (powierzchnia 29,23 cm ²) - duży wysięk i uszkodzony naskórek wzdłuż brzegów; - na krętarzu kulszowym prawym – 7x5 cm (1,66 cm ²) – zmacerowane brzegi o nierównym dnie

Pacjent	Wiek [lata]/płeć	Typ rany przewlekłej	Stan pacjenta/choroby współistniejąca	Poprzednie strategie leczenia	Czas trwania leczenia do zastosowania DibuCell Active®	Wymiary/powierzchnia rany w momencie rozpoczęcia leczenia DibuCell Active®
Pacjent 2	85/M	Odleżyny V stopnia (wg skali Torrance'a) po zewnętrznych stronach obu goleni.	Pacjent po udarze z porażeniem połowicznym oraz przykurczami, leżący, w kontakcie tylko niewerbalnym, stan zapalny skóry na plecach i tylnej, górnej części ud	-	-	- odleżyna po stronie lewej: 5,80 cm ² (z krwakiem w łożysku rany i martwica żółta, w dolnej części czarna); - odleżyna po stronie prawej: oraz 8,82 cm ² (z odkrytym ścięgnem).
Pacjent 3	85/K	Odleżyna V stopnia (wg skali Torrance'a)	Pacjentka po udarze, z niewydolnością nerek, nawracająca różą na obu kończynach dolnych, kontakt z chorobą utrudniony.	- miód Manuka, - płyn i żel Aqvitox® D, - balsam Szostakowskiego, - maść SutriHeal® Forte 5%, - żel SutriSept®; - 1% kwas octowego.	2 lata (odleżyna obecna od 4 lat)	4,71 cm ² (z kieszenią głęboką na 6 cm, cienką przetoką, brzegi zrosnięte z tkanką podskórną).
Pacjent 4	90/K	Uraz powierzchni od kolana do stawu skokowego.	-	-	-	Wykonanie planimetrii było niemożliwe ze względu na dużą rozległość rany.

M – płeć męska, K – płeć żeńska.

[Redacted content]

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

Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Chilarski i wsp. 2007 [6].

Cecha	Opatrunek DBC (N=9)
Populacja pediatryczna [n/N]	9/9
Pacjenci z oparzeniami termicznymi [n/N]	4/9
Pacjenci z ranami przewlekłymi o innej etiologii [n/N]	5/9

Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Chilarski i wsp. 2004 [7].

Cecha	Opatrunek DBC (N=16)
Populacja pediatryczna [n/N]	16/16
Pacjenci z oparzeniami termicznymi [n/N], stopień oparzenia	5/16 w średnim wieku 11,5 roku (w tym 2 pacjentów z oparzeniami klatki piersiowej, 2 z oparzeniami kończyny dolnej, 1 przedramienia), stopnia IIa
Pacjenci z oparzeniami elektrycznymi [n/N], stopień oparzenia	1/16 (oparzenie przedramienia), stopnia III
Pacjenci z ranami przewlekłymi po zabiegach plastycznych (resztkowe, niewielkie pola ziarniny) [n/N]	3/16
Pacjenci z ubytkami powłok w wyniku ran miażdżonych, po usunięciu tkanek martwiczych [n/N]	4/16
Pacjenci z resztkowymi ranami przewlekłymi po rozległych obrażeniach kończyn dolnych (z obnażeniem kości) [n/N]	3/16

Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Piatkowski i wsp. 2012 [10].

Cecha	Grupa badana Suprasorb C® + Suprasorb P® N=5	Grupa kontrolna Suprasorb P® N=5
Płeć żeńska/męska (n/n) [%]	2/3 (40%/60%)	1/4 (20%/80%)
Wiek, średnia (SD, zakres) [lata]	67,0 (0,62; 59-71)	63,0 (0,72; 52-68)
Schorzenia współistniejące, n (%)	Arytmia 2 (40%)	0 (0%)

Cecha		Grupa badana Suprasorb C® + Suprasorb P® N=5	Grupa kontrolna Suprasorb P® N=5
	Niewydolność serca	3 (60%)	2 (40%)
	Choroba nerek	1 (20%)	0 (0%)
	Cukrzyca typu I	3 (60%)	3 (60%)
Owrzodzenia III kategorii w skali EPUAP (ang. European Pressure Ulcer Advisory Panel), n (%)		5 (100%)	5 (100%)
Średnica owrzodzenia, średnia (zakres) [cm]		11,4 (5,2-19,6)	9,3 (4,3-21,0)
Maksymalna głębokość owrzodzenia [cm]		2,6	2,6
Owrzodzenia zlokalizowane w okolicy krzyżowej, n (%)		5 (100%)	5 (100%)
Wygląd łożyska rany, n (%)	Czarna tkanka nekrotyczna	0	0
	Martwica rozplywowa	0	0
	Tkanka ziarninująca	5 (100%)	5 (100%)
Komentarz		Grupy ogólnie dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby, jedynie w grupie badanej średnica owrzodzeń była wyższa niż w grupie kontrolnej.	

Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Andriessen i wsp. 2009 [11] (populacja ITT).

Cecha	Grupa badana I Suprasorb C® + Suprasorb P® N=4	Grupa badana II Suprasorb P® N=4	Grupa kontrolna Gaza parafinowa N=4
Wiek, średnia (zakres) [lata]	79 (70-91)	78,25 (70-81)	76,5 (74-79)
Czas istnienia owrzodzenia, średnia; mediana (zakres) [miesiące]	7,75; 9 (4-14)	11,25; 14 (4-22)	26,25; 11 (4-84)
Powierzchnia owrzodzenia, średnia (zakres) [cm²]	23,97 (12,4-56)	27,55 (16-62)	17,37 (8,48; 29)
Płeć męska/żeńska (n/n)	4/8		
Wcześniej stosowane opatrunki	Żaden z pacjentów nie stosował przed włączeniem do badania piankowych lub kolagenowych opatrunków, jednakże chorzy stosowali wcześniej różnego rodzaju nowoczesne opatrunki i systemy bandaży kompresyjnych.		
Komentarz	Grupy ogólnie porównywalne pod względem wieku, jednakże u pacjentów z grupie badanej I owrzodzenia występowały krócej, niż w przypadku grupy badanej II i grupy kontrolnej, z kolei w grupie kontrolnej średnia powierzchnia owrzodzenia była niższa niż w grupach badanych. Dysproporcje te wynikały z bardzo niskiej liczebności pacjentów uczestniczących w badaniu.		

Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Donaghue i wsp. 1998 [12]*.

Cecha	Grupa badana Fibracol Plus® N=50	Grupa kontrolna Gaza z solą fizjologiczną N=25
Czas występowania owrzodzeń do momentu rozpoczęcia terapii, średnia ± SE, [dni]	146±73	225±104
Zakres czasu występowania owrzodzeń do momentu rozpoczęcia terapii [dni]	1-365	1-1 825
Powierzchnia owrzodzenia, średnia ±SE [cm ²]	2,6±0,50	1,99±0,62
Stadium owrzodzenia (wg skali Wagnera) n (%)	I	1 (4%)
	II	20 (80%)
	III	4 (16%)
Komentarz*	<p>Grupa kontrolna charakteryzowała się liczbowo dłuższym, średnim czasem występowania owrzodzeń, w porównaniu do grupy badanej. Dodatkowo, w grupie badanej znajdował się relatywnie liczbowo wyższy odsetek pacjentów z I stadium owrzodzeń wg klasyfikacji Wagnera.</p> <p>Jednak, zgodnie z danymi podanymi w opisie wyników badania, brak było statystycznie istotnych różnic w zakresie przebiegu choroby jak i cech demograficznych pomiędzy grupą badaną i kontrolną.</p>	

* Brak danych demograficznych pacjentów ujętych w badaniu, wynikający z dostępności wyłącznie niekompletnej wersji publikacji (brak dwóch stron tekstu).

Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa pacjentki ujętej w opisie przypadku Yi i wsp., 2012 [13].

Cecha	Sorbalgon® + Atrauman Ag® N= 1
Płeć	żeńską
Wiek[lata]	9
Czas trwania choroby (erytromegalia pierwotna) do momentu rozpoczęcia terapii [lata]	5
Wymiary największego owrzodzenia na podudziu prawym [mm]	55 mm×78 mm
Wymiary największego owrzodzenia na podudziu lewym [mm]	42 mm×51 mm
Liczba płytek krwi [x10 ⁹ /l] (norma)	767 (100-300)

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

W niniejszym rozdziale przedstawiono szczegółową analizę wyników i wniosków z 3 badań o niższej wiarygodności, włączonych do analizy klinicznej: Szkiler i wsp. 2019 [5], Chilarski i wsp. 2007 [6], Chilarski i wsp. 2004 [7].

Tabela 52. Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski																
Szkiler i wsp., 2019 [5]	<p>Badanie obejmujące opis 4 przypadków pacjentów leczonych w jednym ośrodku klinicznym. Wszyscy chorzy byli w wieku lat 84 lub starsi, a czas leczenia wynosił do 6 tygodni.</p> <p>U 3 pacjentów występowały odleżyny (stopień V wg skali Torrance'a, u 2 po dwie rany w dwóch lokalizacjach, u 1 osoby – 1 rana). W pierwszym przypadku proces gojenia obu ran, w okolicy krzyżowej i krętarza kulszowego prawego, przebiegał bardzo wolno. Podano, iż odleżyna w okolicy krzyżowo-ogonowej obecna była przez kilka miesięcy i leczona była z wykorzystaniem: płynu i żelu Aqvitox® D, miodu Manuka (Activon® Tube), maści Su-triHeal®, płynu i żelu SutriSept® oraz 1% kwasu octowego. Brak było z kolei zastosowania opatrunków ze srebrem, co spowodowane było dużą ilością wysięku oraz degradacją ziarniny po aplikacji tego typu opatrunków. Występująca u tego samego pacjenta odleżyna zlokalizowana na krętarzu kulszowym prawym w dniu zaopatrzenia DibuCell Active® nie wykazywała cech gojenia. W przypadku drugiego chorego z odleżynami rany obecne były po zewnętrznych stronach obu goleni. Nie został jednak podany czas ich występowania/leczenia, ani też uprzednio stosowane terapie. U trzeciej pacjentki odleżyna obecna była od 4, a leczona od 2 lat (stosowane terapie obejmowały: miód Manuka, płyn i żel Aqvitox® D, balsam Szostakowskiego, maść SutriHeal® Forte 5%, żel SutriSept® oraz 1% kwasu octowy. Obserwowano bardzo powolne gojenie odleżyny, jednak w obrębie przetoki oraz brzegów rany nie stwierdzono występowania cech wskazujących na gojenie się rany. Dodatkowo, u chorej obecne były objawy alergii na opatrunki zawierające srebro.</p> <p>U jednej pacjentki DibuCell Active® wykorzystany został w leczeniu rozległej rany ostrej (uraz po upadku) zlokalizowanej na prawej goleni (od kolana, do stawu skokowego). Ranę przemyto SutriSept®, a krwawienie zahamowano przymoczkami z 10% NaCl.</p> <p>We wszystkich przypadkach, rany oczyszczano i przemywano płynem SutriSept®, następnie aplikowano opatrunek DibuCell Active® (po lekkim zwilżeniu w celu zapewnienia lepszego przylegania do łożyska rany), z zapasem 5 mm poza brzegami rany; jako opatrunki wierzchnie stosowano Solvaline® N, lekko nawilżony SutriSeptem® i opatrunek chłonny Vliwazell®.</p>	<p>Szybkie efekty gojenia ran potwierdzają wyniki wcześniejszych badań klinicznych (ULCERUS 1/2014). Rekomendowanie opatrunku DibuCell Active® do leczenia ran trudno gojących się o różnej etiologii okazało się zasadne.</p>																
	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Pacjent</th> <th>Stan rany w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem DibuCell Active®</th> <th>Zastosowane leczenie</th> <th>Stan rany po 2 dobach</th> <th>Stan rany po 7 dobach</th> <th>Stan rany po 10 dobach</th> <th>Stan rany po 4 tygodniach</th> <th>Stan rany po 6 tygodniach</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacjent 1</td> <td>Odleżyna na kości krzyżowo-ogonowej</td> <td>- powierzchnia: 29,23 cm² - kieszenie drążące w stronę pośladków; - duży wysięk i uszkodzony naskórek</td> <td>- ranę oczyszczono mechanicznie gazikiem i płynem SutriSept® - założono opatrunek DibuCell Active® na całą</td> <td>- ustabilizowanie ziarniny; - częściowe zamknięcie kieszeni</td> <td>- powierzchnia: 24,68 cm²; - stabilna ziarnina; - częściowe zamknięcie</td> <td>- dalsze zamykanie rany; - powierzchnia: 19,23 cm²</td> <td>- powierzchnia: 14,89 cm²</td> <td>- powierzchnia: 10,43 cm²</td> </tr> </tbody> </table>		Pacjent		Stan rany w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem DibuCell Active®	Zastosowane leczenie	Stan rany po 2 dobach	Stan rany po 7 dobach	Stan rany po 10 dobach	Stan rany po 4 tygodniach	Stan rany po 6 tygodniach	Pacjent 1	Odleżyna na kości krzyżowo-ogonowej	- powierzchnia: 29,23 cm ² - kieszenie drążące w stronę pośladków; - duży wysięk i uszkodzony naskórek	- ranę oczyszczono mechanicznie gazikiem i płynem SutriSept® - założono opatrunek DibuCell Active® na całą	- ustabilizowanie ziarniny; - częściowe zamknięcie kieszeni	- powierzchnia: 24,68 cm ² ; - stabilna ziarnina; - częściowe zamknięcie	- dalsze zamykanie rany; - powierzchnia: 19,23 cm ²
Pacjent		Stan rany w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem DibuCell Active®	Zastosowane leczenie	Stan rany po 2 dobach	Stan rany po 7 dobach	Stan rany po 10 dobach	Stan rany po 4 tygodniach	Stan rany po 6 tygodniach										
Pacjent 1	Odleżyna na kości krzyżowo-ogonowej	- powierzchnia: 29,23 cm ² - kieszenie drążące w stronę pośladków; - duży wysięk i uszkodzony naskórek	- ranę oczyszczono mechanicznie gazikiem i płynem SutriSept® - założono opatrunek DibuCell Active® na całą	- ustabilizowanie ziarniny; - częściowe zamknięcie kieszeni	- powierzchnia: 24,68 cm ² ; - stabilna ziarnina; - częściowe zamknięcie	- dalsze zamykanie rany; - powierzchnia: 19,23 cm ²	- powierzchnia: 14,89 cm ²	- powierzchnia: 10,43 cm ²										

Referencja	Metodyka badania i wyniki								Wnioski	
			<p>wzdłuż brzegów - brzegi ubytku były zakażone punktowo, prawdopodobnie bakteriami Gram-ujemnymi <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, a dno konglomeratem innych drobnoustrojów</p>	<p>powierzchnię ubytku oraz do kieszeni; - kieszenie wypełniono opatrunkiem Suprasorb® Liquacel nawilżonym płynem SutriSept®, a na całość założono opatrunek Solvaline® N, nawilżony płynem SutriSept® + opatrunek Vliwazell®; - podczas zmian opatrunku wierzchniego stosowano zamiennie: Activon® Tube, SutriHeal® Forte 5% lub SutriSept® Gel. - każdorazowo przed założeniem opatrunku DibuCell Active® rany przemywano płynem SutriSept®, jako opatrunek wierzchni stosowano Solvaline® N nawilżany SutriSeptem® + Vliwazell®. - opatrunki wierzchnie zmieniano co 2 dni (powierzchnię rany przemywano płynem SutriSept® i uzupełniano punktowo opatrunek DibuCell Active®, jeśli poprzednia warstwa uległa wchłonięciu)</p>	<p>drażących</p>	<p>kieszeni</p>				
		<p>Odleżyna na krętarzu kulszowym prawym</p>	<p>- powierzchnia: 1,66 cm² - nierówne dno rany; - maceracja brzegów rany;</p>	<p>- każdorazowo przed założeniem opatrunku DibuCell Active® rany przemywano płynem SutriSept®, jako opatrunek wierzchni stosowano Solvaline® N nawilżany SutriSeptem® + Vliwazell®.</p>	<p>-</p>	<p>- powierzchnia: 1,04 cm² - rana wypłaszczona; - umiarkowana ilość wysięku</p>	<p>- powierzchnia: 0,65 cm²</p>	<p>-</p>	<p>- powierzchnia: 0,57 cm²</p>	

Referencja	Metodyka badania i wyniki								Wnioski	
				- opatrunki wierzchnie zmieniano co 2 dni (powierzchnię rany przemywano płynem SutriSept® i uzupełniano punktowo opatrunkiem DibuCell Active®, jeśli poprzednia warstwa uległa wchłonięciu)						
	Odleżyna na kończynie dolnej lewej		- powierzchnia: 5,80 cm ² ; - krwiak w łożysku rany; - martwica żółta, a w dolnej części czarna; - stan zapalny tkanek 1 cm wokoło ubytku	- na pozostałą po oczyszczeniu martwicę punktowo nałożono miód Manuka (Activon® Tube, z wykorzystaniem gazika i płynu SutriSept®)	-	- powierzchnia: 5,34 cm ²	- powierzchnia: 3,95 cm ² ; - rana pokryta ziarniną	- powierzchnia: 3,16 cm ²	-	
	Pacjent 2	Odleżyna na kończynie dolnej prawej	- powierzchnia: 8,82 cm ² ; - odkryte ścięgna; - stan zapalny tkanek 1 cm wokoło ubytku	- na dno rany nałożono Dibucell Active® lekko nawilżony SutriSeptem® + Solvaline® N, nawilżony SurtiSeptem® + Vliwazell® - opatrunki wierzchnie zmieniano co 2 doby, a powierzchnie ran przemywano płynem SutriSept® - po dwóch dobach opatrunki zostały wchłonięte w całości: ponownie założono DibuCell Active®, a przy kolejnych zmianach opatrunków uzupełniano go w miejscach, w których wchłaniał się punktowo	-	- powierzchnia: 8,41 cm ²	- powierzchnia: 8,32 cm ² ; - rana pokryta ziarniną	- powierzchnia: 6,50 cm ²	-	
Pacjent 3		- powierzchnia: 4,71 cm ² ; - w dnie rany kieszeń o głębokości 6 cm, z cienką przetoką	- opatrunek DibuCell Active® założono po lekkim nawilżeniu płynem SutriSept®, wysięłając kieszeń,	- zamykanie się rany od strony brzegów, - zamknięcie	-	* po 11 dobach: - powierzchnia: 3,14 cm ²	- powierzchnia: 2,52 cm ²	-		

Referencja	Metodyka badania i wyniki							Wnioski	
		<p>długości 6 cm w kierunku krętarza biodrowego prawego, niewykazująca cech gojenia i z brzegami zrośniętymi z tkanką podskórną;</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak wysięku, - brak cech zakażenia, - dno rany twarde, bez ziarniny, częściowo pokryte włóknikiem, szorstkie; - brzegi i dno bez cech gojenia; - miejscowe objawy alergii po zastosowaniu opatrunków zawierających srebro. 	<p>następnie wypełniono ją opatrunkiem Suprasorb® Liqu-acyl nawilżonym płynem SutriSept®</p> <ul style="list-style-type: none"> - resztę rany pokryto nawilżonym opatrunkiem DibuCell Active® + Solvaline® N, nawilżonym Sutriseptem® + Vliwazell® - po 2 dobach DibuCell Active® został całkowicie wchłonięty, a po 5 dobach DibuCell Active® widoczny był w całości; - po przemyciu SutriSeptem® do kieszeni zaaplikowano miód Manuka (Activon® Tube) oraz na całą ranę Solvaline® N nawilżony Sutriseptem® + Vliwazell. - po 7 dobach DibuCell Active® został częściowo wchłonięty i punktowo uzupełniony, a opatrunek wierzchni założono jak poprzednio. 	<p>przetoki;</p> <ul style="list-style-type: none"> - dno kieszeni wyraźnie płytsze, widoczna różowa ziarnina; - powierzchnia: 3,93 cm² 					
	<p>Pacjent 4</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zdarcie naskórka; - silne krwawienie 	<ul style="list-style-type: none"> - DibuCell Active® przed nałożeniem na ranę nawilżono SutriSeptem® + Vliwazell® - opatrunki wierzchnie zmieniano co 2 dni, po przemyciu płynem SutriSept® - nakładano SutriSept® Gel, a po kolejnych zmianach 	<p>-</p>	<ul style="list-style-type: none"> *po 6 dobach: - rana koloru żywoczerwonego; - brak skrzepów i krwawienia; - wysuszony, uszkodzony naskórek, jedynie na brzegu rany; - zmniejszenie wielkości rany do 30,9 cm² 	<p>-</p>	<ul style="list-style-type: none"> *po 20 dobach: - powierzchnia: 18,18 cm² 	<p>-</p>	

Referencja	Metodyka badania i wyniki							Wnioski
			<p>maść SutriHeal Forte 5%® - nie doszło do wchłonięcia DibuCell Active® do rany</p>					
<p>Chilarski i wsp. 2007 [6]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie oceniano profilu bezpieczeństwa</p> <p>Badanie prospektywne, jednośrodkowe, obejmujące pacjentów pediatrycznych (N=9) z oparzeniami termicznymi (n=4) oraz ranami o innej etiologii (n=5). W pierwszej grupie znajdowały się osoby z oparzeniami stopnia IIA oraz IIB, obejmującymi 5-20% całkowitej powierzchni ciała (ang. <i>Total body surface area</i>, TBSA). W drugiej grupie znajdowali się pacjenci z ranami/owrzodzeniami przewlekłymi o charakterze pooperacyjnym i/lub pourazowym. W każdym przypadku opatrunki DBC aplikowano na oczyszczoną ranę. Nie były one usuwane, aż do zakończenia leczenia – ulegały degradacji w obszarze rany. Nie stosowano żadnych dodatkowych terapii. Wykorzystywano opatrunki DBC wykonane metodą igłowania z chityny pochodzącej z pancerzy krewetek</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p>Wśród pacjentów z oparzeniami wszystkie rany uległy całkowitemu zagojeniu w czasie 1-2 tygodni. Proces gojenia przebiegał szybko i prawidłowo, nie doszło także do rozwoju infekcji.</p> <p>Opatrunki DBC były skuteczne również w zakresie leczenia przewlekłych ran pooperacyjnych i/lub pourazowych. Po aplikacji opatrunku u żadnego z pacjentów, nie nastąpiła konieczność kolejnych interwencji chirurgicznych. U jednej z osób wystąpienie rany przewlekłej związane było z poważnym urazem kończyn dolnych (ze złamaniami otwartymi oraz utratą tkanki miękkiej) i, wynikającymi z niego, licznymi zabiegami operacyjnymi. W konsekwencji doszło do powstania przewlekłego owrzodzenia, z odsłonięciem kości piszczelowej. Aplikacja opatrunku DBC pozwoliła na całkowite zagojenie rany także w tym przypadku.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych, w tym infekcji.</p>							<p>Opatrunki DBC promują proces gojenia ran o różnej etiologii, w tym przewlekłych. Powinny być one jednak stosowane na rany z tkanką zdolną do przeżycia oraz bez cech infekcji.</p>
<p>Chilarski i wsp. 2004 [7]</p>	<p>Badanie jednośrodkowe, obejmujące pacjentów pediatrycznych (N=16) z oparzeniami (n=6) oraz ranami przewlekłymi powstałymi w wyniku obrażeń mechanicznych (n=10). Do grupy z ranami oparzeniowymi zakwalifikowano dzieci (średni wiek 11,5 roku) z ranami pochodzenia termicznego (n=5) stopnia IIA (obejmującymi średnio 8% całkowitej powierzchni ciała, zakres – 5-20%), bez oznak infekcji oraz 17-lątka po elektrycznym oparzeniu kończyny górnej (oparzenie stopnia III, opatrunek DBC nałożony po usunięciu tkanki martwiczej). Grupa pacjentów z ranami pochodzenia mechanicznego obejmowała dzieci z resztkowymi, niewielkimi polami ziarniny po zabiegach plastycznych (n=3), ubytkami powłok w wyniku ran miażdżonych (n=4, opatrunek DBC nałożony po usunięciu tkanki martwiczej), z resztkowymi, przewlekłymi zmianami po rozległych obrażeniach kończyn dolnych, z ekspozycją kości (n=3). Zastosowano sterylne opatrunki DBC (5x5 cm).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p>W przypadku pacjentów z oparzeniami termicznymi uzyskano całkowite wygojenie rany po 1-2 tygodni, a gojenie przebiegało analogicznie do gojenia „pod strupem”. U chłopca z oparzeniem elektrycznym opatrunek DBC zastosowany został jako opatrunek biologiczny przygotowujący do przeszczepu skóry, który możliwy był po 7 dniach.</p> <p>W grupie pacjentów z ranami pochodzenia mechanicznego u dzieci z resztkowymi, niewielkimi polami ziarniny po zabiegach plastycznych w ciągu 7-14 dni doszło do spontanicznego zagojenia ran pod płatką DBC. U pacjentów z ubytkami powłok w wyniku ran miażdżonych opatrunki DBC zastosowane zostały zastosowane jako drugi etap leczenia (po necrectomii), w celu przygotowania danego obszaru do przeszczepu skóry. W 3/4 przypadkach zabieg</p>							<p>Opatrunki DBC promują proces gojenia ran o różnej etiologii, w tym ran przewlekłych. Powinny być one jednak stosowane na rany dotyczące powłok ciała, bez tkanek martwiczych oraz bez cech infekcji.</p>

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	<p>ten nie był jednak potrzebny ze względu na samoistne zagojenie ran pod płatką DBC. W grupie dzieci z resztkowymi, przewlekłymi zmianami po rozległych obrażeniach kończyn dolnych, po wielokrotnych zabiegach i długotrwałym leczeniu, z ekspozycją kości, we wszystkich przypadkach w wyniku zastosowania opatrunku z DBC doszło do całkowitego zagojenia ran w ciągu 2-3 tygodni.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych, takich jak objawy infekcji.</p>	

DBC – dibutyrylochityna; TBSA – całkowita powierzchnia ciała (ang. *total body surface area*)

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) nie odnaleziono badań nieopublikowanych/w toku, spełniających kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.

14.7. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania akronimie ULCERUS 1/2014 [1]-[3].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<p>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</p>	<p>Wysokie ryzyko błędu systematycznego</p>	<p>Badanie określone jako randomizowane, ze stratyfikacją ze względu na powierzchnię owrzodzenia. Losowanie pacjentów do dwóch niezależnych ramion badawczych odbywało się na bazie utworzonej wcześniej listy randomizacyjnej.</p> <p>[Redacted text]</p>
<p>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</p>	<p>Niejasne ryzyko błędu systematycznego</p>	<p>Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji.</p>
<p>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</p>	<p>Niskie ryzyko błędu systematycznego</p>	<p>Badanie opisane jako pojedynczo zaślepienie (w odniesieniu do pacjentów). Brak zaślepienia badaczy.</p> <p>Podczas wykonywania procedur Badacze zapewnili warunki pozwalające na nieujawnianie do jakiej grupy pacjent został zakwalifikowany (np.: nakładanie opatrunku pacjentowi będącemu w pozycji leżącej).</p> <p><u>Komentarz:</u> zastosowane zaślepienie w stosunku do pacjentów wydaje się być prawidłowe, uwzględniając specyfikę stosowanych wyrobów medycznych – prawdopodobnie nie istnieje biodegradowalny opatrunek mogący pełnić rolę placebo. W tej sytuacji zapewnienie odpowiednich warunków, np. niedopuszczenie do tego, aby pacjent obserwował zakładanie opatrunków (opatrunek Biatain Ag® stanowiący wierzchnią warstwę był taki sam w obu grupach) wydaje się być wystarczające. W przypadku lekarzy i personelu zmieniającego opatrunki, ze względu na</p>

Kategoria	Decyzja	Komentarz
		<p>różnice w sposobie aplikacji (opatrunek biodegradowalny DibuCell, nie wymagający zmiany, a jedynie dołożenia kolejnej warstwy w przypadku wchłonięcia + wymierny opatrunek zewnętrzny Biatain Ag® mogący pełnić zarówno funkcję opatrunku pierwotnego jak i wtórnego vs wymierny opatrunek Biatain Ag® mogący pełnić zarówno funkcję opatrunku pierwotnego jak i wtórnego) zachowanie zaślepienia personelu wydaje się być niemożliwe.</p>
<p>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</p>	<p>Niskie ryzyko błędu systematycznego</p>	<p>Badanie pojedynczo zamaskowane (tylko w odniesieniu do pacjentów).</p> <p><u>Komentarz:</u> niemniej jednak ze względu na to, że oceniane punkty końcowe, np. odsetek pacjentów z wygojonymi ranami, ocena tempa gojenia owrzodzenia z zastosowaniem odpowiednich siatek do pomiaru powierzchni rany, były możliwe do jednoznacznej oceny, to brak zaślepienia badaczy oceniających wystąpienie tych punktów końcowych mógł nie wpływać na wynik badania. W przypadku nasilenia bólu czy jakości życia wyniki były raportowane przez zaślepionych pacjentów.</p>
<p>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</p>	<p>Niskie ryzyko błędu systematycznego</p>	<p>Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej (był to niewielki odsetek).</p>
<p>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</p>	<p>Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego</p>	<p>W dostępnych referencjach przedstawiono dane dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, przy czym dla niektórych (np. jakości życia w innych domenach niż nastrój) jedynie w lakonicznej formie opisowej</p>
<p>Inne źródła błędu systematycznego</p>	<p>Niejasne ryzyko błędu systematycznego</p>	<p>Analizy przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (PP) tj. wykluczono pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno naruszenie protokołu badania.</p> <p><u>Komentarz:</u> bardziej wiarygodną metodą analizy danych jest analiza ITT lub mITT.</p>

Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Piatkowski i wsp. 2012 [10].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane, kod randomizacji wygenerowany komputerowo.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Brak danych na temat zaślepienia uczestników i personelu medycznego, najprawdopodobniej badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Brak danych na temat zaślepienia osób oceniających wystąpienia punktów końcowych; najprawdopodobniej badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej; z 18 pacjentów, poddanych preselekcji, 8 zostało utraconych z okresu obserwacji
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Przedstawiono dane dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, jednakże dla większości klinicznie istotnych punktów końcowych wyniki przedstawiono bardzo ogólnie i lakonicznie. Analizę danych przeprowadzono w populacji ITT.
Inne źródła błędu systematycznego	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Bardzo mała liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (N=10).

Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Andriessen i wsp. 2009 [11].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane, kod randomizacji wygenerowany komputerowo.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: kod alokacji ukryty w zapieczętowanych kopertach.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Brak danych na temat zaślepienia uczestników i personelu medycznego, najprawdopodobniej badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.

14.7. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla randomizowanych badań klinicznych (RCT)

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Prezentowano dane dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, brak przesłanek wskazujących na wybiórcze raportowanie wyników. Analizę danych przeprowadzono najprawdopodobniej w populacji ITT (wszyscy pacjenci ukończyli badanie).
Inne źródła błędu systematycznego	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Bardzo mała liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (N=12).

Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Donaghue i wsp. 1998 [12]*.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dokładnych danych na temat sposobu randomizacji. Z uwagi na dostępność jedynie niekompletnej publikacji brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów systematycznego doboru próby*
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako otwarte. Komentarz: brak zaślepienia uczestników i personelu medycznego.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako otwarte. Komentarz: brak zaślepienia uczestników i personelu medycznego.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i podstawowe dane odnoszące się do przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej (6/50) i kontrolnej (8/25)
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Dla punktów końcowych, dla których dostępne były pełne opisy, dane przedstawione zostały w sposób pełny i szczegółowy - podano dane liczbowe (średnie oraz odchylenia standardowe), jak również poziom statystycznej istotności różnic pomiędzy grupami (w opisach). Z uwagi na dostępność jedynie niekompletnej publikacji brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania*.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Z uwagi na dostępność jedynie niekompletnej publikacji brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka innych błędów systematycznych.

*Brak pełnych danych odnoszących się do metodyki oraz wyników badania (ze szczególnym uwzględnieniem analizy profilu bezpieczeństwa oraz satysfakcji pacjentów) wynikające z dostępności wyłącznie niekompletnej wersji publikacji (brak dwóch stron tekstu).

14.8. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE

Tabela 57. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Szkiler i wsp. 2019 [5]	Chilarski i wsp. 2007 [6]	Chilarski i wsp. 2004 [7]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/ założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych ?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów – brak danych)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania ?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów) ?	TAK (1 punkt) (pojedyncze opisy poszczególnych przypadków)	TAK (1 punkt) (pacjenci z oparzeniami termicznymi oraz ranami przewlekłymi o innej etiologii)	TAK (1 punkt) (pacjenci z oparzeniami termicznymi oraz ranami przewlekłymi o innej etiologii)
Ocena maksymalna	4 punkty	6 punktów	5 punktów

14.9. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 58. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/kwestionariusza												
Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; VAS)	<p>Wiarygodne narzędzie o charakterze graficznym umożliwiające określenie nasilenia bólu. Skala ma postać linijki o długości 10 cm (100 mm). Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem nasilenie bólu od 0 - zupełny brak bólu do 10 - najsilniejszy wyobraźalny ból.</p> <p>Źródło: https://www.mp.pl/bol/bol/ostry/72858,skale-oceny-bolu</p>												
Klasyfikacja Wagnera	<p>Klasyfikacja Wagnera odnosi się do owrzodzeń stóp, w oparciu o ocenę głębokości rany i rozległości martwiczych tkanek, zgodnie z poniższą tabelą.</p> <p>Tabela 59. System klasyfikacji owrzodzeń Wagnera.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Owrzodzenie powierzchowne</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Owrzodzenie obejmujące ścięgna, więzadła, torebkę stawową lub powięź; nie występuje ropień ani zapalenie kości</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Głębokie owrzodzenie z ropniem lub zapaleniem kości</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Zgorzel części stopy</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>Rozległa zgorzel stopy</td> </tr> </tbody> </table> <p>Źródło: Clayton W, Elasy TA. Patofizjologia, klasyfikacja i leczenie owrzodzeń stóp u chorych na cukrzycę. <i>Diabetologia Praktyczna</i> 2009;10(5): 209-2016. Przedrukowano za zgodą z: <i>Clinical Diabetes</i> 2009; 27: 52-58.</p>	Stopień	Charakterystyka	I	Owrzodzenie powierzchowne	II	Owrzodzenie obejmujące ścięgna, więzadła, torebkę stawową lub powięź; nie występuje ropień ani zapalenie kości	III	Głębokie owrzodzenie z ropniem lub zapaleniem kości	IV	Zgorzel części stopy	V	Rozległa zgorzel stopy
Stopień	Charakterystyka												
I	Owrzodzenie powierzchowne												
II	Owrzodzenie obejmujące ścięgna, więzadła, torebkę stawową lub powięź; nie występuje ropień ani zapalenie kości												
III	Głębokie owrzodzenie z ropniem lub zapaleniem kości												
IV	Zgorzel części stopy												
V	Rozległa zgorzel stopy												
Skala Torrance'a	<p>Skala Torrance'a to 5-stopniowa skala do klasyfikacji odleżyń, zgodnie z cechami przedstawionymi w poniższej tabeli.</p> <p>Tabela 60. Skala klasyfikacji odleżyń wg Torrance'a.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Blednący rumień na skórze, można zaobserwować także przekrwienie i zaczerwienienie, jeśli tkanka zostanie poddana naciskowi z zewnątrz. Ocenia się, że mikrokrążenie nie jest uszkodzone, jeżeli skóra zblednie pod naciskiem palca. Stan taki pojawia się już po kilku godzinach od unieruchomienia. Chory z zaburzeniami czucia nie odczuwa potrzeby zmiany pozycji z powodu braku odczuwania dyskomfortu spowodowanego uciskiem. Warto zaznaczyć, że jeżeli pacjent ma ciemniejszą karnację skóry, to odleżyna I stopnia będzie miała kolor czerwony, fioletowy albo siny</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Występowanie na skórze nieblednącego rumienia, który nie zanika po zwolnieniu nacisku na skórę. Występują zaburzenia mikrokrążenia oraz stan zapalny tkanek, są one też obrzęknięte. Zmiana może być bolesna, obserwuje się także występowanie powierzchownych pęcherzy. Jest twarda w dotyku, określa się ją jako powierzchowną nadżerkę</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Uszkodzenie typu głębokiego, obejmująca pełną głębokość skóry. Odsłonięta tkanka mięśniowa obumiera na granicy z tkanką podskórną. Brzeg rany charakteryzuje się wyraźnym odgraniczeniem od tkanek zdrowych, obrzękiem i zaczerwienieniem. Odleżyna tego stopnia przypomina krater, na którego dnie znajduje się zgromadzona czerwona ziarnina lub żółta masa pochodząca z rozpadających się tkanek powierzchniowych. Obecny jest silny ból</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Martwica, uszkodzenie sięga podskórnej tkanki tłuszczowej, co jest spowodowane niedrożnością małych naczyń krwionośnych. Brzeg rany jest dobrze odgraniczony od otaczających tkanek, zaś dno wypełnione jest czarnątkanką martwiczą. Często obserwuje się stan zapalny powięzi, zapalenie po-bliższych kości, stawów oraz złamania patologiczne</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Charakterystyka	I	Blednący rumień na skórze, można zaobserwować także przekrwienie i zaczerwienienie, jeśli tkanka zostanie poddana naciskowi z zewnątrz. Ocenia się, że mikrokrążenie nie jest uszkodzone, jeżeli skóra zblednie pod naciskiem palca. Stan taki pojawia się już po kilku godzinach od unieruchomienia. Chory z zaburzeniami czucia nie odczuwa potrzeby zmiany pozycji z powodu braku odczuwania dyskomfortu spowodowanego uciskiem. Warto zaznaczyć, że jeżeli pacjent ma ciemniejszą karnację skóry, to odleżyna I stopnia będzie miała kolor czerwony, fioletowy albo siny	II	Występowanie na skórze nieblednącego rumienia, który nie zanika po zwolnieniu nacisku na skórę. Występują zaburzenia mikrokrążenia oraz stan zapalny tkanek, są one też obrzęknięte. Zmiana może być bolesna, obserwuje się także występowanie powierzchownych pęcherzy. Jest twarda w dotyku, określa się ją jako powierzchowną nadżerkę	III	Uszkodzenie typu głębokiego, obejmująca pełną głębokość skóry. Odsłonięta tkanka mięśniowa obumiera na granicy z tkanką podskórną. Brzeg rany charakteryzuje się wyraźnym odgraniczeniem od tkanek zdrowych, obrzękiem i zaczerwienieniem. Odleżyna tego stopnia przypomina krater, na którego dnie znajduje się zgromadzona czerwona ziarnina lub żółta masa pochodząca z rozpadających się tkanek powierzchniowych. Obecny jest silny ból	IV	Martwica, uszkodzenie sięga podskórnej tkanki tłuszczowej, co jest spowodowane niedrożnością małych naczyń krwionośnych. Brzeg rany jest dobrze odgraniczony od otaczających tkanek, zaś dno wypełnione jest czarnątkanką martwiczą. Często obserwuje się stan zapalny powięzi, zapalenie po-bliższych kości, stawów oraz złamania patologiczne		
Stopień	Charakterystyka												
I	Blednący rumień na skórze, można zaobserwować także przekrwienie i zaczerwienienie, jeśli tkanka zostanie poddana naciskowi z zewnątrz. Ocenia się, że mikrokrążenie nie jest uszkodzone, jeżeli skóra zblednie pod naciskiem palca. Stan taki pojawia się już po kilku godzinach od unieruchomienia. Chory z zaburzeniami czucia nie odczuwa potrzeby zmiany pozycji z powodu braku odczuwania dyskomfortu spowodowanego uciskiem. Warto zaznaczyć, że jeżeli pacjent ma ciemniejszą karnację skóry, to odleżyna I stopnia będzie miała kolor czerwony, fioletowy albo siny												
II	Występowanie na skórze nieblednącego rumienia, który nie zanika po zwolnieniu nacisku na skórę. Występują zaburzenia mikrokrążenia oraz stan zapalny tkanek, są one też obrzęknięte. Zmiana może być bolesna, obserwuje się także występowanie powierzchownych pęcherzy. Jest twarda w dotyku, określa się ją jako powierzchowną nadżerkę												
III	Uszkodzenie typu głębokiego, obejmująca pełną głębokość skóry. Odsłonięta tkanka mięśniowa obumiera na granicy z tkanką podskórną. Brzeg rany charakteryzuje się wyraźnym odgraniczeniem od tkanek zdrowych, obrzękiem i zaczerwienieniem. Odleżyna tego stopnia przypomina krater, na którego dnie znajduje się zgromadzona czerwona ziarnina lub żółta masa pochodząca z rozpadających się tkanek powierzchniowych. Obecny jest silny ból												
IV	Martwica, uszkodzenie sięga podskórnej tkanki tłuszczowej, co jest spowodowane niedrożnością małych naczyń krwionośnych. Brzeg rany jest dobrze odgraniczony od otaczających tkanek, zaś dno wypełnione jest czarnątkanką martwiczą. Często obserwuje się stan zapalny powięzi, zapalenie po-bliższych kości, stawów oraz złamania patologiczne												

Nazwa skali/kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza	
	V	Zaawansowana martwica, sięgająca głębokich warstw kości. W ranie wytwarzają się przetoki, zawierające rozpadające się masy tkanek i czarnąmartwicę. Często obserwuje się zakażenie ogólne (sepsę), stawy i kości zostają zniszczone
<p>Źródło: Wysokiński P, Świeszczak K. Odleżyny jako istotny problem w opiece i rehabilitacji pacjenta unieruchomionego. Horyzonty współczesnej fizjoterapii. 195-212. https://www.wseit.edu.pl/images/upload/monografie/2016/Odle%C5%BCyny%20jako%20istotny%20problem%20w%20opiece%20i%20rehabilitacji%20pacjenta%20unieruchomionego.pdf</p>		

14.10. TABELLE POMOCNICZE

Tabela 61. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 62. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [84].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		

Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 63. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [88].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 64. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		

Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.11. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



14.11. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Biodegradowalny, aktywny opatrunek Dibucell Active® w leczeniu przewlekłych owrzodzeń. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDAKOWANE]
Tytuł Analizy klinicznej:	Biodegradowalny, aktywny opatrunek Dibucell Active® w leczeniu przewlekłych owrzodzeń. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy Klinicznej:	[REDAKOWANE]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 31.03.2020 <u>Analiza kliniczna:</u> 14.04.2020

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Prezentowanie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do

<p>wniosku?</p>	<p>zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: luty-marzec 2020).</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 27.03.2020).</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.6.1 oraz w rozdz. 5.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1 i 14.2, • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1 i 14.2, • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 i 8, rozdz. – nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 4, rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 9 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5.1 i 5.2; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 5 (uzasadnienie wyboru komparatora).</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3 oraz rozdz. 14.4.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1 oraz 14.2.</p>
<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy

14.11. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



	<p>dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.,</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5 oraz rozdz. 6.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>

14.12. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Biodegradowalny, aktywny opatrunek Dibucell Active® w leczeniu przewlekłych owrzodzeń. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	14.04.2020

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.1 i 14.2.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMBASE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.
<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, 	

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskrytory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.9; rozdz. 14.10.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną</i>	Tak, rozdz. 14.7.

<i>i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano takich badań.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.8.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano takich opracowań.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano takich opracowań.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.10 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy, nie było możliwości przeprowadzenia meta-analizy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6, streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdział 5.1, 5.2. i rozdz. 9.

<p><i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6 oraz Streszczenie.</p>
<p><i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	<p>Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.</p>
<p>2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)</p>	
<p><i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i></p>	<p>Nie dotyczy, nie było możliwości przeprowadzenia meta-analizy.</p>
<p><i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i></p>	<p>Nie dotyczy, nie było możliwości przeprowadzenia meta-analizy.</p>
<p><i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i></p>	<p>Nie dotyczy, nie było możliwości przeprowadzenia meta-analizy.</p>
<p>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</p>	
<p><i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i></p>	<p>Nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator.</p>
<p><i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i></p>	<p>Nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator.</p>
<p><i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i></p>	<p>Nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator.</p>
<p><i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i></p>	<p>Nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator.</p>
<p><i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis), • metaregresję. 	<p>Nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator.</p>
<p><i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	<p>Tak, rozdz. 5.2.</p>
<p><i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i></p>	<p>Nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.</p>
<p><i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i></p>	<p>Nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator, omówienie zestawienia wyników przedstawiono w rozdz. 5.2.4 oraz Dyskusji.</p>
<p>2.3. Ocena bezpieczeństwa</p>	
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 5 i 6.</p>

<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 i 7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, 5, 6 i 7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Nie, dotyczy tylko populacji wnioskowanej.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz 6, streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny</i>	Tak, rozdz. 10.

<i>istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy, nie było możliwości przeprowadzenia analiz wrażliwości.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.