



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
wyrobu medycznego DibuCell Active
(dibutyrylochityna)
we wskazaniu: przewlekłe owrzodzenia
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.16.2020

Data ukończenia: 23 października 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Przedsiębiorstwa Farmaceutycznego LEK-AM Sp. z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAWC	The Association for the Advancement of Wound Care
ACI	Agency For Clinical Innovation
ADE	Niepożądany efekt wyrobu medycznego (ang. adverse device effect)
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AR	Analiza racjonalizacyjna
AVF	American Venous Forum
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMA	Australian Wound Management Association
CCA	Analiza konsekwencji kosztów
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CRF	Karta Obserwacji Klinicznej (ang. Case Report Form)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
EBA	European Burns Association
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EWMA	European Wound Management Association
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GMDN	Globalna Nomenklatura Wyrobów Medycznych
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. Health Related Quality of Life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IBP	International Best Practice
IQR	przedział międzykwartylowy (ang. Interquartile range)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MI	Incydent medyczny (medical incident)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba zdarzeń
Nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNT	liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat);
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PTLR	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
SADE	Ciężki niepożądany efekt wyrobu medycznego (ang. serious adverse device effect)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USADE	Nieprzewidziany ciężki niepożądany efekt wyrobu medycznego (ang. unanticipated serious adverse device effect)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WHS	Wound Healing Society
WI	Wounds International
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	55
5.4.	Komentarz Agencji	55
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	57
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	64
6.3.	Komentarz Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	70
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	76
14.	Źródła.....	77
15.	Załączniki.....	79

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.08.2020 r.
przekazującego kopię wniosków wraz z analizami PLR.4500.696.2020.2.MN

Przedmiot wniosku (art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wyrobu medycznego

Wnioskowana technologia:

- wyrób medyczny:
DibuCell Active, dibutyrylochityna, jałowy opatrunek biopolimerowy, 10 x 10 cm, 100 cm², 1 szt.,
EAN: 5905669556088
- Wnioskowane wskazanie:
Przewlekłe owrzodzenia

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- DibuCell Active, dibutyrylochityna, jałowy opatrunek biopolimerowy, 10 x 10 cm, 100 cm², 1 szt., EAN:
5905669556088 – ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Lek-Am Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowizna 14a
05-170 Zakroczym
Polska

Wnioskodawca:

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Lek-Am Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowizna 14a
05-170 Zakroczym
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13 sierpnia 2020 r., znak PLR.4500.696.2020.2.MN Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją wyrobu medycznego:

- DibuCell Active, dibutyrylochityna, jałowy opatrunek biopolimerowy, 10 x 10 cm, 100 cm², 1 szt., EAN: 5905669556088

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22 września 2019 r., znak OT.4330.16.2020.KO.2.

Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12 października 2020 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Biodegradowalny, aktywny opatrunek DibuCell Active w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, Analiza Problemu Decyzyjnego, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, kwiecień 2020
- [REDAKTOWANE], Stosowanie biodegradowalnego, aktywnego opatrunku DibuCell Active w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, Analiza Racjonalizacyjna, Wersja 1.0, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020
- [REDAKTOWANE], Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania biodegradowalnego, aktywnego opatrunku DibuCell Active we leczeniu przewlekłych owrzodzeń, Analiza Ekonomiczna, Wersja 1.0, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020
- [REDAKTOWANE], Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania biodegradowalnego, aktywnego opatrunku DibuCell Active w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia, Wersja 1.0, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2020
- [REDAKTOWANE], Biodegradowalny, aktywny opatrunek DibuCell Active w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, Analiza Kliniczna, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, marzec – kwiecień, 2020
- [REDAKTOWANE], Biodegradowalny, aktywny opatrunek DibuCell Active w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, Analiza Kliniczna, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, uzupełnienie październik 2020
- [REDAKTOWANE], Biodegradowalny, aktywny opatrunek DibuCell Active w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, Analiza Problemu Decyzyjnego, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, częściowa aktualizacja październik 2020
- [REDAKTOWANE], Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania biodegradowalnego, aktywnego opatrunku DibuCell Active we leczeniu przewlekłych owrzodzeń, Analiza Ekonomiczna, Wersja 1.1, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, październik 2020
- Biodegradowalny, aktywny opatrunek DibuCell Active w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, Uzupełnienie, październik 2020, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, październik 2020

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa wyrobu	DibuCell Active aktywny opatrunek przyspieszający gojenie ran
Nazwa ze zlecenia MZ, opis, kod EAN	DibuCell Active (dibutyrylochityna) jałowy opatrunek biopolimerowy, 10 x 10 cm, 100 cm ² , 1 sztuka, EAN: 5905669556088 [^]
Kod wyrobu wg GMDN	34615 – opatrunek wchłaniający
Klasyfikacja	Wyroby medyczne klasy III*
Typ wyrobu	Wyrób oznakowany znakiem CE**
Substancja czynna	Nie dotyczy
Wnioskowane wskazanie	Przewlekłe owrzodzenia
Dawkowanie/ 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 ok. 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 samoinnie 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.
Droga podania	Nie dotyczy
Właściwości na podstawie ulotki wyrobu medycznego	Opatrunek DibuCell Active dzięki porowatej strukturze 3D umożliwia stworzenie optymalnego środowiska dla procesu gojenia w obrębie rany. Zapewnia on prawidłową termoregulację, właściwą wymianę gazową, odpowiednią wilgotność oraz pozwala na ewakuację nadmiaru wydzieliny. Dodatkowo opatrunek ten stanowi mikroszkielec dla migrujących komórek biorących udział w ziarninowaniu i naskórkowaniu. DibuCell Active ulega enzymatycznej biodegradacji w środowisku rany.

Źródło: Ulotka wyrobu medycznego DibuCell Active

GMDN – Globalna Nomenklatura Wyrobów Medycznych

*W myśl § 4.1. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 5 listopada 2010 r. w sprawie sposobu klasyfikowania wyrobów medycznych (Dz.U. z 2010 r. nr 215 poz. 1416) analizowany wyrób medyczny podlega specjalnym regułom klasyfikacji zgodnie z regułą 17 – wyroby medyczne wyprodukowane z wykorzystaniem pozbawionych zdolności do życia tkanek pochodzenia zwierzęcego lub ich pochodnych zalicza się do klasy III, z wyjątkiem przypadków, gdy wyroby takie są przeznaczone do kontaktowania się wyłącznie z nieuszkodzoną skórą

**Zgodnie z ustawą z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 186 z późn. zm.) wyroby wprowadzane do obrotu, wprowadzane do użytkowania, sprowadzane spoza terytorium państw członkowskich przez świadczeniodawcę na własny użytek lub dostarczane w sprzedaży wysyłkowej są oznakowane znakiem CE. Znak CE stanowi deklarację wytwórcy, że wyrób, który został wprowadzany do obrotu, spełnia wymagania zasadnicze oraz przepisy prawa, normy jakości i bezpieczeństwa dotyczące tego wyrobu.

^dibutyrylochityna (DIBUSHIELD PRO-HEAL) nie stanowi substancji czynnej zawartej w opatrunku, jak wskazuje na to wniosek refundacyjny, a biopolimerowy, biodegradowalny składnik opatrunku pochodzenia naturalnego.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu/ Wprowadzenie do obrotu w przypadku wyrobu medycznego	24 sierpnia 2017 r. – zgłoszenie pierwszego wyrobu medycznego do URPL*
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Opatrunek przeznaczony jest do stosowania na wszystkie poniższe typy ran bez cech widocznej infekcji: <ul style="list-style-type: none"> – płaskie i płytkie owrzodzenia – uszkodzenia skóry, rany pourazowe – oparzenia IIB-IV stopnia (Komentarz analityka Agencji: zgodnie z informacją od wnioskodawcy opatrunek przeznaczony jest do stosowania na oparzenia II oraz ewentualnie III stopnia – błąd w ulotce) – odleżyny II-IV stopnia (uszkodzenie pełnej grubości skóry do tkanki podskórnej) – płaskie i płytkie rany w przebiegu stopy cukrzycowej – miejsca po pobraniu tkanki do przeszczepu, rany pooperacyjne – w kompresjoterapii, do zastosowania pod bandażem elastycznym (opatrunkiem uciskowym). Opatrunek stosuje się po enzymatycznym lub chirurgicznym oczyszczeniu rany, na rany niewykazujące cech aktywnego zakażenia.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: Ulotka wyrobu medycznego DibuCell Active, APD Wnioskodawcy

*Wytwórca i autoryzowany przedstawiciel mający miejsce zamieszkania lub siedzibę na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dokonują zgłoszenia wyrobu do Prezesa Urzędu, co najmniej na 14 dni przed pierwszym wprowadzeniem do obrotu albo przekazaniem do oceny działania.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wyrób medyczny DibuCell Active nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	DibuCell Active, jałowy opatrunek biopolimerowy, 10 x 10 cm, 1 sztuka – ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
██████████	██████████

3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Przewlekłe owrzodzenia
---	------------------------

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy
--	-------------

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla wyrobu medycznego DibuCell Active obejmuje leczenie przewlekłych owrzodzeń (owrzodzenie żyłne, owrzodzenie żyłkowe, owrzodzenie tętnicze, owrzodzenie cukrzycowe, owrzodzenie odleżynowe, oparzenia)¹.

Wyrób medyczny jest dopuszczony do obrotu w leczeniu następujących typów ran bez cech widocznej infekcji: płaskie i płytkie owrzodzenia, uszkodzenia skóry, rany pourazowe, oparzenia II-III stopnia, odleżyny II-IV stopnia (uszkodzenie pełnej grubości skóry do tkanki podskórnej), płaskie i płytkie rany w przebiegu stopy cukrzycowej, miejsca po pobraniu tkanki do przeszczepu, rany pooperacyjne, w kompresjoterapii, do zastosowania pod bandażem elastycznym (opatrunkiem uciskowym). Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie wskazań, w których DibuCell Active może być stosowany zgodnie z charakterystyką do owrzodzeń przewlekłych.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, ma być wydawany w aptece na receptę z 30% odpłatnością. Propozycja ta spełnia warunki art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla wyrobu medycznego DibuCell Active to [redacted]. Cena najtańszego opatrunku refundowanego we wnioskowanym wskazaniu wynosi 2,10 PLN netto, najdroższego 135,40 PLN netto. Średnia cena opatrunków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu wynosi 24,60 PLN netto.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Za owrzodzenie przewlekłe uważa się ubytek skóry powstały w wyniku procesu chorobowego lub urazu, nie poddający się leczeniu oraz nie prowadzący do odbudowy pod względem anatomicznym i fizjologicznym. Rany określa się jako przewlekłe jeżeli nie ulegają gojeniu przez okres 4-12 tygodni. Rana przewlekła początkowo może być niewielkim ubytkiem w tkance, który w wyniku rozwoju odczynu zapalnego ulega kolonizacji drobnoustrojami, a następnie zakażeniu. Rany przekształcające się w owrzodzenia wymagają specyficznych działań diagnostycznych, leczniczych i pielęgnacyjnych.

Źródło: Szewczyk 2005

Etiologia i patogenez

Przewlekłe rany i owrzodzenia charakteryzują się złożoną etiologią, często występują z innymi schorzeniami. Brak możliwości gojenia się rany może wynikać min. z niedokrwienia, powtarzającego się urazu, stałego podrażnienia rany lub nacisku na ranę i czynników związanych z chorobą podstawową.

W praktyce klinicznej najczęściej spotyka się owrzodzenia pochodzenia żylnego, które stanowią ok. 80% wszystkich owrzodzeń. W grupie pozostałych 20% można wyróżnić owrzodzenia pochodzenia tętniczego, tętnicz-żyłne, neuropatyczne, hematologiczne, urazowe, nowotworowe, metaboliczne, zakaźne i pasożytnicze oraz o różnej etiologii, jak np. zapalenie tkanki podskórnej i sarkoidoza.

Źródło: Szewczyk 2005

¹ Informacja na podstawie APD wnioskodawcy

Podział ran przewlekłych i ich obraz kliniczny

Odleżyna

Odleżyna to uszkodzenie skóry i sąsiadujących z nią tkanek. Odleżyna powstaje w wyniku długotrwałego lub powtarzającego się ucisku lub tarcia, które powoduje niedotlenienie tkanek i następnie martwicę. Odleżyny mogą powstawać w każdym miejscu narażonym na ucisk. Odleżyny powstają najczęściej u pacjentów stale unieruchomionych i przewlekle chorych. Im cięższy stan chorego, oraz im starszy jest pacjent, tym ryzyko powstania odleżyn jest wyższe. Dodatkowy wpływ czynników wewnętrznych przyspiesza i nasila rozwój odleżyny. Do najczęstszych czynników wewnętrznych należą zaburzenia ze strony układu nerwowego (osłabienie czucia i reakcji na bodźce), choroby układu krążenia (miażdżycy) i zaburzenia przyswajania składników pokarmowych.

Najczęściej stosowaną klasyfikacją używaną do opisu ran odleżynowych jest skala Torrence'a, która określa poziom nasilenia zmian.

Źródło: Szkieł 2012, Szewczyk 2006

Owrzodzenia goleni

Najczęstszą przyczyną owrzodzeń goleni jest owrzodzenie na podłożu: niewydolności żyłnej (75%) związane z niewydolnością żył przeszywających, powierzchownych, głębokich lub ich kombinacji, owrzodzenie tętnicze (5-10%) ściśle związane z obecnością miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych oraz owrzodzenie o mieszanej etiologii tętniczo-żyłnej (15%). Umiejscowienie owrzodzeń goleni obejmuje najczęściej okolice kostki przyśrodkowej, rzadziej bocznej. Do klasyfikacji owrzodzeń goleni stosuje się klasyfikację CEAP (opiera się na kryteriach klinicznych, etiologicznych, anatomicznych i patofizjologicznych) oraz klasyfikację Fontaine'a (oceniającą stopień niedokrwienia kończyny, w której najwyższy stopień IV charakteryzuje martwicę i owrzodzenie stopy na tle niedokrwinnym).

Źródło: Szkieł 2012, Szewczyk 2006

Owrzodzenia cukrzycowe

Owrzodzenia cukrzycowe są wynikiem neuropatii i choroby naczyń obwodowych, zlokalizowane w obrębie kończyn dolnych poniżej kostki u chorego z cukrzycą. Mogą występować pod trzema postaciami:

- neuropatyczna stopa cukrzycowa – wywołana neuropatią obwodową. Rany umiejscowione są na podeszwowej stronie stopy, dno rany pokryte jest czopem martwicznym, a skóra wokół rany pozbawiona jest czucia.
- niedokrwienna stopa cukrzycowa – wywołana na podłożu miażdżycowo zmienionych tętnic. Rany umiejscowione zazwyczaj na brzegach stóp i czubkach palców.
- mieszana stopa cukrzycowa – najczęściej spotykana postać owrzodzeń cukrzycowych. Stanowi połączenie neuropatycznej i niedokrwiennej postaci stopy cukrzycowej.

Do oceny owrzodzeń cukrzycowych stosuje się skale Wagnera oraz skale PEDIS.

Źródło: Szkieł 2012

Oparzenia

Ocena stopnia ciężkości oparzenia zależy od głębokości i rozległości rany. Do oceny rozległych oparzeń u osób dorosłych stosuje się tzw.: regułę dziesiętek Wallece'a, a u niemowląt i dzieci regułę piątek. Elementem skali oceny oparzeń jest także 4. stopniowa ocena głębokości rany, która zależy od intensywności czynnika parzącego.

Źródło: Szkieł 2012

Epidemiologia

Owrzodzenia pojawiają się u osób w różnym wieku, najczęściej jednak dotyczą osoby starsze, po 60. roku życia.

Szacuje się, że w uprzemysłowionych społeczeństwach do problemów zdrowotnych związanych z ranami przewlekłymi dochodzi u około 1–1,5% populacji, u około 3% populacji powyżej 60 r.ż. i 5% populacji powyżej 80 r.ż.

Źródło: PTLR 2012, Szewczyk 2005

Rokowanie

U 33% chorych owrzodzenie nawraca więcej niż dwa razy, a u 21% pojawia się częściej niż 6 razy w ciągu trwania choroby.

Źródło: Szewczyk 2011

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ze względu na brak możliwości przedstawienia szczegółowych danych dotyczących liczebności pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami na podstawie danych NFZ oraz brak odnalezienia danych epidemiologicznych dotyczących różnych typów przewlekłych owrzodzeń dotyczących populacji Polski (Skórkowska-Telichowska 2009) w oszacowaniach populacji wykorzystano wyniki badań pochodzące z przeglądu systematycznego Moartinengo 2018 oraz dane GUS.

Celem przeglądu systematycznego Moartinengo 2018 była ocena rozpowszechnienia występowania ran przewlekłych w populacji generalnej. Do przeglądu włączano badania raportujące dane dotyczące owrzodzeń żylnych, owrzodzeń tętnicznych, owrzodzeń cukrzycowych i odleżyn pochodzące z 13 krajów (w tym 65% stanowiły kraje Europejskie).

Współczynnik chorobowości oszacowany podstawie 3 badań epidemiologicznych raportujących dane dotyczące owrzodzeń przewlekłych o różnej etiologii (w tym owrzodzeń nóg o różnej etiologii, owrzodzeń cukrzycowych, odleżyn oraz innych typów owrzodzeń) wynosił 2,21/1000 mieszkańców. Natomiast w przypadku przewlekłych owrzodzeń nóg (głównie owrzodzenia żyłne), na podstawie 9 badań, poziom chorobowości oszacowano na poziomie 1,51/1000. Skumulowany współczynnik wyniósł 1,67/1000.

Uwzględniając dane GUS dotyczące liczebności populacji polskiej (38 413 000 mieszkańców) oraz wyniki przeglądu Martinengo 2018, liczba pacjentów z ranami przewlekłymi (niezależnie od etiologii) w Polsce może wynosić ok. 84,8 tys. W przypadku owrzodzeń nóg, które stanowią najczęściej obserwowany typ owrzodzeń, potencjalna liczba pacjentów wynosi 60,0 tysięcy.

Należy podkreślić, iż ze względu na ograniczenia uwzględnionych danych epidemiologicznych raportowanych w przeglądzie Martinengo 2018, m.in. zróżnicowana etiologia ran przewlekłych uwzględniona we włączonych badaniach oraz brak danych pochodzących z badań dla populacji polskiej, powyższe oszacowania charakteryzują się dużą niepewnością.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie oraz wyszukiwarkę Google w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- The Association for the Advancement of Wound Care (AAWC) - <https://aawconline.memberclicks.net/>;
- Agency For Clinical Innovation (ACI) - <https://www.aci.health.nsw.gov.au/>;
- American Venous Forum (AVF) - <https://www.veinforum.org/>;
- Australian Wound Management Association (AWMA) - www.awma.com.au;
- European Burns Association (EBA) - <https://www.euroburn.org/>;
- European Wound Management Association (EWMA) - <https://ewma.org/>;
- International Best Practice (IBP) - <https://www.internationalbestpractice.com/>;
- Polskie Towarzystwo Leczenia Ran (PTLR) - <http://beta.ipsis.pl/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - <https://www.sign.ac.uk/>;
- Wound Healing Society (WHS) - <https://woundheal.org/>;
- Wounds International (WI) - <https://www.woundsinternational.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13 października 2020 r. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych z ostatnich 10 lat.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 16 rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczącego leczenia przewlekłych owrzodzeń (żylnych, tętnicznych, cukrzycowych), odleżyn i oparzeń.

Zalecane postępowanie w przypadku owrzodzeń podudzi (owrzodzeń żylnych, tętnicznych)

Odnaleziono 8 wytycznych dotyczących postępowania w przypadku owrzodzeń podudzi. Większość odnalezionych wytycznych rekomenduje stosowanie opatrunków utrzymujących nawilżenie w obrębie rany, przy jednoczesnym odpowiednim odprowadzeniu wysięku. W dokumentach nie wyróżniono żadnego konkretnego

produktu opatrunkowego, który byłby lepszy pod względem skrócenia czasu gojenia się owrzodzeń. Rekomendacja AAWC 2014 zaleca stosowanie opatrunków pozwalających na zmniejszenie częstości ich zmiany (np. opatrunki alginianowe, celulozowe, piankowe, kompozytowe). Wytyczne AVF, SVS 2014 sugerują jako opatrunek pierwotny stosowanie wyrobów alginianowych i piankowych. Polskie Wytyczne Grupy Ekspertów z 2011 r. szczegółowo omawiają dobór specjalistycznych opatrunków w zależności od charakteru owrzodzenia. W wytycznych zwraca się również uwagę na konieczność uwzględnienia w wyborze opatrunku jego ceny, preferencji pacjenta oraz pracownika służby zdrowia.

Zalecane postępowanie w przypadku owrzodzeń cukrzycowych

Odnaleziono 3 dokumenty opisujące zalecenia postępowania w przypadku owrzodzeń cukrzycowych: PTLR 2015, IBP 2013 oraz WHS 2016. We wszystkich wytycznych zwraca się uwagę na znaczenie stabilizacji choroby podstawowej. Do najczęściej wymienianych przez wytyczne rodzajów opatrunków należą: alginiany, pianki, hydrokoloidy, hydrożele, opatrunki poliuretanowe, opatrunki zawierające węgiel aktywny oraz opatrunki o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, jeżeli rana nosi cechy zakażenia.

Zalecane postępowanie w przypadku oparzeń

Odnaleziono 3 dokumenty opisujące zalecenia postępowania w przypadku oparzeń: ACI 2019, EBA 2017 oraz WI 2014. W rekomendacjach ACI 2019 oraz WI 2014 zaznaczono, iż w przypadku ran głębokich i z ryzykiem kolonizacji przez drobnoustroje, należy rozważyć stosowanie opatrunków z zawartością srebra. Wytyczne WI 2014 jako rekomendowane opatrunki pierwotne w przypadku oparzeń częściowej głębokości wymieniają opatrunki chłonne (np. pianki, alginiany, hydrokoloidy), do ran o umiarkowanym i wysokim wysięku: opatrunki nieprzylegające (np. silikonowe), opatrunki foliowe do ran o niskim wysięku oraz, w przypadku zanieczyszczenia, opatrunki przeciwbakteryjne (np. impregnowane srebrem). Wytyczne zalecają opatrunki utrzymujące wilgotność rany. W wytycznych EBA 2017 i WI 2014 wskazano, iż wybór opatrunku zależy od charakteru oparzenia, jego wielkości, lokalizacji i wysięku, łatwości aplikacji i kosztu.

Zalecane postępowanie w przypadku odleżyn

Odnaleziono 2 dokumenty opisujące zalecenia postępowania w przypadku odleżyn: AAWC 2010 oraz WHS 2016. Wytyczne WHS 2016 jako rekomendowane opatrunki wymieniają: opatrunki i żele zawierające srebro lub jego związki, opatrunki węglowo-celulozowe, pastę z miodu manuka, alginiany, pastę z kadmomeru jodosorbu, laktoferyny, antybakteryjne opatrunki hydrożelowe, maść z żywicy. Wszystkie rany bez niedokrwienia należy leczyć opatrunkiem, który zapewni wilgotne środowisko rany. Rekomendacje AAWC 2010 zalecają opatrunki utrzymujące nawilżenie rany (np. opatrunki hydrożelowe, hydrokoloidowe) oraz zapobiegające jej nadmiernemu drenażowi (np. poprzez zastosowanie opatrunków wysokochłonnych).

Odnalezione wytyczne we wszystkich wskazaniach wskazują na zalecane grupy opatrunków, nie wymieniając konkretnych produktów.

Żadne odnalezione wytyczne nie rekomendują opatrunków zawierających dibutyrylochitynę czyli wnioskowanego wyrobu medycznego DibuCell Active. Należy podkreślić, że jest to polski produkt, który został dopuszczony do obrotu w 2017 r., tj. po publikacji większości z odnalezionych wytycznych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Zalecane postępowanie w przypadku ran przewlekłych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecane postępowanie
Owrzodzenia podudzi (owrzodzenia żyłne, tętnicze)	
<p>EWMA 2016</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Niektórzy autorzy złożyli deklarację o konflikcie interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Zalecane jest oczyszczenie owrzodzenia z wykorzystaniem bezpiecznego, delikatnego środka oczyszczającego. W zakresie oczyszczania rany polecane jest stosowanie różnorodnych metod (mechanicznej, chirurgicznej, chemicznej, enzymatycznej itp.).</p> <p>Nie wyróżnia się żadnego konkretnego produktu opatrunkowego, który byłby lepszy pod względem skrócenia czasu gojenia się owrzodzeń podudzi. Należy wybierać jednak opatrunki nieprzylegające, ich dobór oparty powinien być na czynnikach takich jak: rozmiar i lokalizacja owrzodzenia, charakterystyka łożyska i tkanek rany, czas noszenia opatrunku, etap gojenia (infekcja, granulacja, w fazie naskórkowania), ilość i rodzaj wysięku, obecność bakterii i/lub miejscowego zakażenia, występowanie bólu i przykrego zapachu, ocena skóry wokół rany i otaczającej, tolerancje/nadwrażliwości oraz preferencje pacjenta, łatwość aplikacji i usuwania, koszt i dostępność.</p> <p>Zaleca się nawilżanie okolic owrzodzenia i skóry zdrowej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecane postępowanie
	<p>W przypadku leczenia skóry otaczającej owrzodzenie, można rozważyć zastosowanie miejscowych preparatów barierowych w celu zmniejszenia rumienia i maceracji. Wyprysk żylny można leczyć krótkotrwało przy pomocy miejscowych steroidów, bandaży nasączonych cynkiem lub przy pomocy innych preparatów dermatologicznych. Nie należy rutynowo pobierać wymazów bakteryjnych z rany, chyba że występują kliniczne objawy zakażenia.</p> <p>Leczenie przeciwbakteryjne, przy pomocy opatrunków ze srebrem, czy kadeksomerem jodu może być zastosowane, gdy owrzodzenie wykazuje objawy infekcji.</p> <p>Jeśli nie ma przeciwwskazań, należy zastosować terapię kompresyjną, aby przyspieszyć gojenie.</p> <p>U chorych z wyleczonymi owrzodzeniami zaleca się kompresjoterapię w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu owrzodzenia.</p> <p><u>Brak informacji o sile i poziomie zaleceń.</u></p>
<p>WHS 2016 Konflikt interesów: Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Zalecane jest mechaniczne, biologiczne, enzymatyczne, chirurgiczne lub autolityczne oczyszczenie owrzodzenia, z usunięciem martwicy (stopień rekomendacji: II), jak również przemywanie rany niedrażniącym, neutralnym roztworem, zarówno w momencie rozpoczęcia leczenia, jak i podczas zmian opatrunków (stopień rekomendacji: III).</p> <p>Zaleca się stosowanie opatrunków utrzymujących wilgoć w ranie (stopień rekomendacji: I).</p> <p>Wybrany opatrunek nie powinien powodować otarć oraz podrażnień mechanicznych w obrębie owrzodzenia (stopień rekomendacji: II).</p> <p>Rekomendowany jest wybór opatrunku korzystnego pod względem ekonomicznym, z punktu widzenia pacjenta i płatnika publicznego (stopień rekomendacji: I).</p> <p>Jeżeli w ciągu 3–6 tygodni od rozpoczęcia leczenia nie nastąpi znacząca poprawa stanu rany, należy rozważyć ponowną ocenę stanu pacjenta i rozważenie innych możliwości leczenia (stopień rekomendacji: I).</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p><i>Stopień I: Metaanaliza wielu RCT lub co najmniej dwóch RCT potwierdzających rekomendowaną interwencję. Lub wielokrotne badania laboratoryjne na zwierzętach z co najmniej dwiema seriami klinicznymi potwierdzającymi wyniki laboratoryjne.</i></p> <p><i>Stopień II: Co najmniej jedno badanie RCT i co najmniej dwie istotne serie kliniczne lub ekspertyzy z przeglądami literatury popierającymi rekomendowaną interwencję. Dowody eksperymentalne, które są dość przekonujące, ale nie są jeszcze poparte odpowiednim doświadczeniem klinicznym.</i></p> <p><i>Stopień III: Informacje potwierdzające zasadność, ale brak wystarczających dowodów, takich jak metaanaliza, RCT lub wielu serii klinicznych.</i></p>
<p>AAWC 2015 Konflikt interesów: Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Zalecane jest oczyszczenie owrzodzenia z wykorzystaniem delikatnego środka oczyszczającego (bez właściwości antybakteryjnych) (poziom dowodów: A).</p> <p>Następny krok obejmuje autolityczne (poziom dowodów: A), enzymatyczne (poziom dowodów: B), chirurgiczne (poziom dowodów: B) lub mechaniczne (poziom dowodów: C1) oczyszczenie owrzodzenia z tkanki objętej martwicą.</p> <p>W celu kontroli bólu występującego podczas oczyszczania rany zaleca się miejscowe środki znieczulające takie jak np. lidokaino-prilokaina (poziom dowodów: A).</p> <p>Zalecany jest dobór opatrunków pozwalających na kontrolę wysięku z rany, zapobieganie maceracji tkanek i przykremu zapachowi oraz poprawę komfortu funkcjonowania pacjenta (poziom dowodów: A).</p> <p>Dodatkowo zalecane jest wykorzystanie opatrunków pozwalających na zmniejszenie częstości ich zmian (np. opatrunki alginianowe, celulozowe, piankowe, kompozytowe) (poziom dowodów: A). Należy także zwrócić uwagę na utrzymanie prawidłowego poziomu nawilżenia w obszarze owrzodzenia, co uzyskać można z wykorzystaniem preparatów hydrożelowych lub opatrunków zatrzymujących wilgoć (poziom dowodów: A).</p> <p>W celu kontroli bólu zaleca się podawanie środków przeciwbólowych lub zastosowanie znieczulenia (poziom dowodów: A).</p> <p>W przypadku wystąpienia infekcji zastosować można dodatkowe, miejscowe interwencje antybakteryjne takie jak opatrunki z jodyną lub srebrem oraz środki oparte na nadttlenku benzoilu (poziom dowodów: A). Odpowiednio dobrane antybiotyki systemowe powinny być podawane jedynie w przypadku potwierdzonej badaniami laboratoryjnymi infekcji konkretnego typu (poziom dowodów: A).</p> <p>W przypadku niepowodzenia powyższych terapii zaleca się stosowanie elektrostymulacji (poziom dowodów: A), terapii polem elektromagnetycznym (poziom dowodów: A), ultradźwiękami (poziom dowodów: A) lub podciśnieniem (poziom dowodów: A). Zastosować można także ogólnoustrojową pentoksyfilinę wraz z odpowiednią kompresjoterapią (poziom dowodów: A), symwastatynę (poziom dowodów: C1) lub diosminhesperydynę (wraz z kompresjoterapią) (poziom dowodów: A).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecane postępowanie
	<p>Zalecane jest odciążanie kończyny zajętej owrzodzeniem poprzez uniesienie, stosowanie kompresjoterapii (w trakcie gojenia, jak i po, w celu zapobiegania nawrotom owrzodzenia) oraz odpowiednio dobranych ćwiczeń fizycznych (poziom dowodów: A).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>A – wyniki metaanalizy, dwóch lub większej ilości badań RCT na grupie pacjentów z owrzodzeniami;</i> <i>B – wyniki min. jednego badania RCT na grupie pacjentów z owrzodzeniami, dwóch lub więcej badań retrospektywnych, lub wyniki dwóch lub więcej RCT na modelu zwierzęcym;</i> <i>C1 – wyniki jednego badania kontrolnego dot. profilaktyki lub leczenia owrzodzeń;</i> <i>C2 – wyniki co najmniej dwóch serii przypadków, lub badań opisowych, lub wyniki badania kohortowego z udziałem ludzi;</i> <i>C3 – opinie ekspertów</i></p>
<p>AVF, SVS 2014 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Zalecane jest oczyszczenie owrzodzenia z wykorzystaniem bezpiecznego, delikatnego środka oczyszczającego. Pierwotnie oraz podczas kolejnych wizyt, jeżeli istnieje taka potrzeba poleca się oczyścić ranę z zastosowaniem metod biologicznych, mechanicznych, chirurgicznych, enzymatycznych lub autolitycznych (stopień rekomendacji: 2, poziom dowodów: B).</p> <p>Nie zaleca się ultrasonicznego oczyszczania rany (stopień rekomendacji: 2, poziom dowodów: C).</p> <p>Zalecane są opatrunki utrzymujące odpowiednie nawilżenie oraz temperaturę łożyska rany, jak również pozwalające na właściwe odprowadzanie wysięku (stopień rekomendacji: 2, poziom dowodów: C). Jako opatrunek pierwotny sugerowane są wyroby medyczne absorbujące wysięk (alginianowe, piankowe) oraz chroniące skórę wokół owrzodzenia (stopień rekomendacji: 2, poziom dowodów: B). Jeżeli rana nie wykazuje cech infekcji, nie jest rekomendowane stosowanie opatrunków o właściwościach antybakteryjnych (stopień rekomendacji: 2, poziom dowodów: A).</p> <p>Do utrzymania właściwego stanu skóry wokół owrzodzenia poleca się stosowanie środków nawilżających, a w przypadku zapalenia skóry – maści steroidowych (stopień rekomendacji: 2, poziom dowodów: C).</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u> <i>IA - Silny poziom rekomendacji, dowody wysokiej jakości;</i> <i>IB - Silny poziom rekomendacji, dowody średniej jakości;</i> <i>IC - Silny poziom rekomendacji, dowody niskiej jakości lub bardzo niskiej jakości;</i> <i>2A - Niski poziom rekomendacji, dowody wysokiej jakości;</i> <i>2B - Niski poziom rekomendacji, dowody średniej jakości;</i> <i>2C - Niski poziom rekomendacji, dowody niskiej jakości lub bardzo niskiej jakości.</i></p>
<p>AWMA i NZWCS 2011 (Australia i Nowa Zelandia) <u>Konflikt interesów:</u> Niektórzy autorzy złożyli deklarację o konflikcie interesów <u>Źródło finansowania:</u> AWMA i NZWCS</p>	<p>Leczenie rozpoczyna się od dokładnego oczyszczenia rany i tkanek sąsiadujących i jeżeli zachodzi taka potrzeba usunięcia tkanek objętych martwicą dla przygotowania łożyska rany do przyjmowania produktów leczniczych w celu maksymalizacji procesu gojenia.</p> <p>Zaleca się wybór opatrunku podstawowego. Żaden konkretny opatrunek nie jest lepszy pod względem skracania czasu gojenia owrzodzeń żylnych kończyn dolnych. Zalecany jest wybór opatrunku w oparciu o ocenę kliniczną owrzodzenia, ocenę kosztów, dostępu i preferencji pacjenta i pracownika służby zdrowia (poziom dowodów: B)</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie opatrunków lub bandaży nasączonych tlenkiem cynku, w celu zapewnienia komfortu i promowania nabłonkowania oraz ziarninowania (poziom dowodów: CBR).</p> <p>Sulfonowany olej łupkowy może być zastosowany w promocji naskórkowania i ziarninowania w przypadku owrzodzeń powierzchniowych (poziom dowodów: C).</p> <p>Jeśli nie ma przeciwwskazań, należy zastosować terapię kompresyjną, aby przyspieszyć gojenie (poziom dowodów: B).</p> <p>Zaleca się zapewnienie pacjentowi opieki psychologicznej i edukacji w zakresie pielęgnacji owrzodzeń.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>A - można uznać, że zgromadzone dowody pomogą w praktyce klinicznej;</i> <i>B - można uznać, że zgromadzone dowody pomogą w praktyce klinicznej w niektórych przypadkach;</i> <i>C - zebrane informacje dostarczają pewnego wsparcia dla zaleceń, ale należy je interpretować z ostrożnością;</i> <i>D – niski poziom dowodów, należy je interpretować z ostrożnością;</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecane postępowanie
<p>Wytyczne Grupy Ekspertów 2011 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><i>CBR – rekomendacja wydana w drodze konsensusu uzyskanego przez ekspertów w zakresie danego zagadnienia (droga decyzji podejmowana w przypadku braku dowodów na odpowiednim poziomie (danych z badań RCT i/lub przeglądów systematycznych)</i></p> <p><i>Do skutecznych metod przyspieszających gojenie się owrzodzeń żylnych zalicza się kompresjoterapię, farmakoterapię pentoksyfiliłą i sulodeksydem, metody chirurgiczne usuwania żył powierzchownych i zamykania niedrożnych żył łączących.</i></p> <p><i>Miejscowe leczenie owrzodzeń żylnych goleni należy prowadzić zgodnie ze strategią TIME, uwzględniającą opracowanie tkanek, kontrolę zakażenia rany, utrzymanie jej właściwej wilgotności i stymulację naskórkowania.</i></p> <p><i>W przyspieszeniu gojenia szczególnie przydatne są specjalistyczne opatrunki. W szczególnych sytuacjach może pojawić się konieczność podawania ogólnoustrojowo antybiotyków i środków przeciwbólowych czy leczenia żywieniowego. Istotnym elementem postępowania jest edukacja pacjenta oraz prewencja wtórna, obejmująca modyfikację stylu życia. Opieka nad pacjentem z owrzodzeniem żylnym goleni powinna być prowadzona przez wielospecjalistyczny zespół z udziałem wykwalifikowanej pielęgniarki.</i></p> <p><i>W przyspieszeniu gojenia szczególnie zwrócić uwagę należy także na odpowiedni dobór specjalistycznych opatrunków:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>owrzodzenie średnio/słabo sączące, pokryte żółtą martwicą rozplywną/włóknikiem – zalecane są opatrunki regulujące poziom wilgotności i wspomagające oczyszczanie rany: enzymatyczne, hydrokoloidowe, złożone/mieszane, hydrożelowe;</i> • <i>czarna martwica skrzepowa – zaleca się stosowanie opatrunków hydrożelowych o wysokim stopniu uwodnienia, hydrokoloidowych (żel/pasta), enzymatycznych, płytek hydrokoloidowych jako opatrunki zewnętrzne;</i> • <i>owrzodzenie w fazie ziarninowania – opatrunek powinien mieć również właściwości regulujące wilgotność, ciśnienie parcjalne tlenu, temperaturę i pH; w zależności od ilości wysięku poleca się stosować opatrunki: alginianowo-wapniowe (hemostatyczne, zalecane w owrzodzeniach krwawiących), kolagenowe, chłonne mieszane/złożone, hydrokoloidy, piankę poliuretanową; w przypadku nadmiernej proliferacji i hipertrofii ziarniny rekomendowane są opatrunki z azotanem srebra, srebrem jonowym lub chirurgiczne usunięcie ziarniny;</i> • <i>owrzodzenie prawidłowo naskórkujące – rekomendowany jest opatrunek w formie cienkiej płytki chroniącej warstwę epitelizującą: super-cienki hydrokoloid, błona poliuretanowa, hydrożel, opatrunki mieszane/złożone przeznaczone do ran płaskich.</i> <p><i>Rekomendowane jest także każdorazowe opracowanie brzegów rany oraz zwrócenie szczególnej uwagi na skórę wokół owrzodzenia. Jeżeli brzegi rany są nietypowe (np. zrolowane) zalecane jest zastosowanie 1-3 warstw opatrunku (zależnie od głębokości owrzodzenia, stopnia uniesienia brzegów, wysięku itd.).</i></p> <p><i><u>Brak informacji o sile i poziomie rekomendacji.</u></i></p>
<p>DAI 2010 (Niemcy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Niektórzy autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia przewlekłych ran i owrzodzeń kończyny dolnej o różnej etiologii</p> <p>Zaleca się oczyszczenie rany [III, B], podobnie jak utrzymanie wilgotnego środowiska rany [Ia, A].</p> <p>Zaleca się kompresjoterapię w celu zmniejszenia przeciążenia ciśnieniowo-objętościowego w układzie żylnym [Ia, A]</p> <p>W przypadku wystąpienia zaburzenia troficznego wokół owrzodzenia zaleca się radykalną ablację całej tkanki zniszczonej troficznie, a następnie pokrycie ubytku [II; B].</p> <p>Istnieją dowody na zmniejszenie bólu przy zastosowaniu opatrunków hydrokoloidowych i piankowych [Ia; A]. Nie wykazano ogólnej przewagi jednego konkretnego opatrunku nad innymi [Ia; A].</p> <p>Lekarze muszą być świadomi wysokiego ryzyka uczulenia na zewnętrzne opatrunki i ich składniki u pacjentów z owrzodzeniami [I; A].</p> <p><u>Cechy dobrego opatrunku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejsza ból i swędzenie • Absorbuje wysięk z rany, nie wysuszając rany • Wykonany z obojętnego lub co najmniej hipoalergicznego lub niedrażniającego materiału • Zmiana opatrunku powinna być możliwa bez podrażniania rany • Nie pozostawia śladów składników opatrunku na ranie • Umożliwia wymianę gazową z rany (O₂ / CO₂) • Chroni przed fizycznym, chemicznym i bakteryjnym działaniem • Dostosowuje się do przeważającej fazy gojenia się rany • Łatwy do zmiany

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> Biologicznie kompatybilny i przyjazny dla środowiska <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>Ia: dowody z metaanaliz kilku badań z randomizacją;</i> <i>Ib: Dowody oparte na co najmniej jednym badaniu z randomizacją;</i> <i>Ila: Dowody oparte na co najmniej jednym dobrze zaprojektowanym, ale nie randomizowanym i kontrolowanym badaniu;</i> <i>IIb: Dowody oparte na co najmniej jednym dobrze zaprojektowanym quasi-eksperymentalnym badaniu;</i> <i>III: Dowody oparte na dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badaniach opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji lub badania kliniczno-kontrolne;</i> <i>IV: Dowody oparte na raportach paneli ekspertów lub opiniach ekspertów lub doświadczeniu klinicznym uznanych autorytetów.</i></p> <p><u>Ocena rekomendacji:</u> <i>A: istnieje co najmniej jedno randomizowane badanie z grupą kontrolną o ogólnej dobrej jakości (poziom dowodów Ia i Ib);</i> <i>B: istnieją prawidłowo przeprowadzone badania kliniczne z bezpośrednim odniesieniem do zalecanej interwencji (poziom dowodów II lub III);</i> <i>C: opinia eksperta i / lub doświadczenie kliniczne uznanych autorytetów (poziom dowodów IV) lub ekstrapolacja z dowodów na poziomie IIa, IIb lub III; nie istnieją lub są niedostępne badania kliniczne dobrej jakości, które można by bezpośrednio zastosować do ocenianej interwencji.</i></p>
<p>SIGN 2010 (Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy złożyli deklaracje konfliktu interesów, szczegóły są dostępne na żądanie w SIGN Executive.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Pielęgnacja owrzodzenia:</u> Zalecane jest oczyszczenie owrzodzenia z wykorzystaniem delikatnego środka oczyszczającego i delikatnego osuszenia rany. (Poziom rekomendacji: A) W leczeniu owrzodzeń żylnych nóg zaleca się stosowanie nieprzywierających opatrunków. (Poziom rekomendacji: A) Nie znaleziono dowodów potwierdzających wyższość jakiegokolwiek typu opatrunku nad innymi. Nie zaleca się stosowania opatrunków zawierających srebro w leczeniu pacjentów z owrzodzeniami żylnymi podudzi bez widocznej infekcji rany. (Poziom rekomendacji: A) Jeśli nie ma przeciwwskazań, należy zastosować terapię kompresyjną, aby przyspieszyć gojenie. (Poziom rekomendacji: A) Należy używać opatrunków kompresyjnych niezawierających lateksu.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> 1⁺⁺ - wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne i randomizowane badania kontrolne, lub randomizowane badania z bardzo małym prawdopodobieństwem popełnienia błędu; 1⁺ - prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne badań randomizowanych, lub randomizowane badania z małym prawdopodobieństwem popełnienia błędu; 1 - metaanalizy, przeglądy systematyczne badań randomizowanych lub randomizowane badania z dużym prawdopodobieństwem popełnienia błędu; 2⁺⁺ - wysokiej jakości metaanalizy badań kontrolnych lub kohortowych, badania kontrolne lub kohortowe z małym ryzykiem wystąpienia błędu; 2⁺ - prawidłowo przeprowadzone badanie kontrolne lub kohortowe. Wysokiej jakości opis przypadku lub badania kohortowe z bardzo małym ryzykiem stronniczości lub błędu; 2- - badania kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem stronniczości lub błędu; 3 - opisy przypadków; 4 - opinie ekspertów</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u> A - przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny RCT, albo RCT oceniony jako 1⁺⁺ i bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej lub opracowania naukowe składające się głównie z badań ocenianych jako 1⁺ bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i prezentujące spójne wyniki; B - opracowania naukowe składające się z badań ocenianych jako 2⁺⁺, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i prezentujące spójne wyniki lub ekstrapolowane dowody z badań o poziomie 1⁺⁺ lub 1⁺; C - opracowania naukowe składające się z badań ocenianych jako 2⁺, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i prezentujące spójne wyniki lub ekstrapolowane dowody z badań o poziomie 2⁺⁺; D - poziom dowodów 3 lub 4, lub ekstrapolowane dowody z badań o poziomie 2⁺.</p>
Owrzodzenia cukrzycowe	

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecane postępowanie
<p>PTLR 2015 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia ogólne</u></p> <p>Zaleca się równoległe leczenie ogólnoustrojowe oraz postępowanie miejscowe, które powinno zostać dobrane w oparciu o etiologię owrzodzenia oraz aktualny stan chorego (w tym choroby współwystępujące).</p> <p><i>Każdy pacjent z owrzodzeniami cukrzycowymi powinien być oceniony pod względem obecności cech infekcji w obrębie stopy. Rozpoznanie infekcji opiera się przede wszystkim na obecności objawów zakażenia (dopiero w drugiej kolejności na wynikach posiewów bakteriologicznych).</i></p> <p><i>Chorzy z klinicznie niezakażonym owrzodzeniem nie wymagają antybiotykoterapii.</i></p> <p><i>Przeciwwskazane jest moczenie chorej stopy, znacznie zwiększa ryzyko maceracji skóry i rozprzestrzeniania się infekcji w tkankach miękkich u pacjenta z cukrzycą.</i></p> <p><u>Zalecenia postępowania miejscowego</u></p> <p><i>Profesjonalne leczenie miejscowe powinny rozpoczynać zabiegi higieniczno-pielęgnacyjne stopy, następnie: oczyszczenie łożyska rany, kontrola bakteriologiczna, kondycjonowanie rany poprzez wspieranie w niej procesów odnowy, tj. stosowanie środków i opatrunków przeciwdrobnoustrojowych. Należy podkreślić, że postępowanie miejscowe jest integralną częścią procesu gojenia rany, nie zastępuje jednak postępowania ogólnoustrojowego.</i></p> <p><i>W leczeniu miejscowym stopy cukrzycowej obowiązują zasady koncepcji TIME, podobnie jak w przypadku postępowania w innych owrzodzeniach.</i></p> <p><i>Na osuszoną skórę stosuje się kremy lub maści natłuszczające, pomijając okolice przestrzeni międzypalcowych i ranę. Należy unikać stosowania maści zawierających glikokortykosteroidy.</i></p> <p><i>Wybór rodzaju opatrunku należy do zadań lekarza i pielęgniarki. Przy doborze opatrunku należy kierować się wskazaniami do jego zastosowania, a także możliwościami finansowymi pacjenta. Należy unikać opatrunków samoprzylepnych, niejałowych, zmniejszających parowanie z powierzchni rany i dostęp powietrza. Obowiązuje bezwzględny zakaz używania często dołączanych do bandażu metalowych zapinek.</i></p> <p><i>W celu utrzymania nawilżenia rany polecane jest stosowanie opatrunków hydrożelowych lub wykorzystanie terapii podciśnieniem.</i></p> <p><u>W gojeniu owrzodzeń o podłożu cukrzycowym zastosowanie znajdują następujące grupy nowoczesnych opatrunków specjalistycznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opatrunki i preparaty o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych (w fazie oczyszczania i/lub zakażenia rany), np.: opatrunki impregnowane srebrem, opatrunki w postaci żelu z zawartością oktenidyny, opatrunki hydrofobowe, dekstranomery jodu (posiadające również właściwości chłonne); • opatrunki o właściwościach oczyszczających i chłonnych (w fazie oczyszczania z martwicy rozpułwnej, zapaleniu i z dużym wysiękiem), np.: opatrunki hydrowłókniste, pianki lub płytki poliuretanowe, opatrunki zawierające węgiel aktywowany pochłaniający nieprzyjemny zapach, opatrunki z superabsorbentem; • opatrunki i preparaty złożone, zawierające składniki macierzy pozakomórkowej, stymulujące gojenie, np.: preparaty zawierające kolagen, preparaty zawierające kwas hialuronowy; opatrunki złożone z antybiotykiem; • preparaty oparte na metodach bioinżynierii genetycznej – z powodu wysokich kosztów metody stosowane głównie u chorych nie odpowiadających na standardowe leczenie. <p><u>Brak informacji o sile i poziomie rekomendacji.</u></p>
<p>IBP 2013 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> B Braun</p>	<p>Głównym celem leczenia stopy cukrzycowej jest zamknięcie rany.</p> <p>Skuteczna pielęgnacja stóp powinna opierać się na współpracy między pacjentami, opiekunami i pracownikami służby zdrowia. Oznacza to dostarczanie odpowiednich informacji, aby umożliwić pacjentom i opiekunom uczestnictwo w podejmowaniu decyzji i zrozumienie uzasadnienia niektórych decyzji klinicznych, a także wspieranie dobrej samoopieki pacjenta.</p> <p>Podstawowymi elementami leczenia są: leczenie choroby podstawowej, zapewnienie odpowiedniego ukrwienia w stopie, miejscowe leczenie ran, w tym kontrola zakażeń i odciążenie ciśnieniowe.</p> <p>Europejskie Stowarzyszenie Leczenia Ran (EWMA) stwierdza, że w leczeniu ran z powodu ZSC należy położyć nacisk na radykalne i wielokrotne oczyszczanie rany, częste badania i zwalczanie zakażenia oraz staranną równowagę wilgotności, aby zapobiec maceracji. W leczeniu miejscowym stopy cukrzycowej obowiązują zasady koncepcji TIME.</p> <p>Wybór opatrunku należy rozpocząć od dokładnej oceny stanu pacjenta i rany. Przy wyborze opatrunku należy wziąć pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalizację rany • Rozległość (rozmiar / głębokość) rany • Ilość i rodzaj wysięku

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> • Dominujący typ tkanki na powierzchni rany • Stan skóry wokół rany • Zgodność z innymi terapiami (np. opatrunki kontaktowe) • Obciążenie biologiczne rany i ryzyko infekcji • Unikanie bólu i urazów podczas zmiany opatrunku • Jakość życia i dobre samopoczucie pacjenta. <p>W zależności od potrzeb rekomenduje się poniższe typy opatrunków: alginiany, pianki, hydrokoloidy, hydrożele, opatrunki zawierające jod, opatrunki silikonowe, opatrunki zawierające węgiel aktywny, opatrunki zawierające jony srebra i opatrunki poliuretanowe.</p> <p><i>Brak informacji o sile i poziomie rekomendacji.</i></p>
<p>WHS 2016</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Zaleca się enzymatyczne, mechaniczne, biologiczne, chirurgiczne, lub autolityczne usunięcie tkanki martwiczej (stopień rekomendacji: II) W celu pierwszego przemycia rany, jak również podczas zmian opatrunku należy stosować neutralny, niedrażniący, nietoksyczny roztwór (stopień rekomendacji: III).</p> <p>W przypadku, jeżeli w oczyszczonym owróżdzeniu rozwinie się infekcja, nieustępująca w przebiegu 2 tygodni konieczne jest wykonanie wymazu w celu dalszej diagnostyki lub wykonanie biopsji (stopień rekomendacji: II). Miejscowe terapie przeciwbakteryjne i antyseptyczne nie są skuteczne w poprawie gojenia się ran stopy cukrzycowej (stopień rekomendacji: I).</p> <p>Rekomendowany jest wybór opatrunku korzystnego pod względem ekonomicznym, z punktu widzenia pacjenta i płatnika publicznego (stopień rekomendacji: I).</p> <p>Należy użyć opatrunku, który zapewni wilgotne środowisko gojenia ran (stopień rekomendacji: III) oraz kontrolujący wysięk z rany i chroniący skórę wokół owróżdzenia (stopień rekomendacji: I). Wybrany opatrunek nie powinien powodować otarć oraz podrażnień mechanicznych w obrębie owróżdzenia (stopień rekomendacji: II).</p> <p>W celu optymalizacji procesu gojenia konieczne jest także ustabilizowanie poziomu glukozy we krwi (stopień rekomendacji: I). W przypadku owróżdzeń w obrębie podeszwy stopy zaleca się jej długoterminowe odciążanie (np. poprzez stosowanie odpowiedniego obuwia, kule, chodziki, wózki inwalidzkie, wkładki do obuwia, ortezy) (stopień rekomendacji: I).</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p><i>Stopień I: Metaanaliza wielu RCT lub co najmniej dwóch RCT potwierdzających rekomendowaną interwencję; lub wielokrotne badania laboratoryjne na zwierzętach z co najmniej dwiema seriami klinicznymi potwierdzającymi wyniki laboratoryjne;</i></p> <p><i>Stopień II: Co najmniej jeden RCT i co najmniej dwie istotne serie kliniczne lub ekspertyzy z przeglądami literatury popierającymi rekomendowaną interwencję. Dowody eksperymentalne, które są dość przekonujące, ale nie są jeszcze poparte odpowiednim doświadczeniem klinicznym;</i></p> <p><i>Stopień III: Informacje potwierdzające zasadność, ale brak wystarczających dowodów, takich jak metaanaliza, RCT lub wielu serii klinicznych.</i></p>
Oparzenia	
<p>ACI 2019 (Australia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Zaleca się przemyć rany (np. rozcieńczonym glukonianem chlorheksydyny), a następnie oczyszczenie.</p> <p>Jako opatrunek pierwotny rekomendowany jest wybór produktu utrzymującego optymalny poziom nawilżenia i przyspieszającego gojenie. Należy wziąć pod uwagę odpowiedni poziom chłonności opatrunku. Jeżeli to możliwe należy wybierać typy opatrunków pozwalające na ich długoterminową aplikację (ograniczenie częstotliwości zmian opatrunków). Zaleca się także opatrunki chroniące przed kolonizacją łożyska rany. Na oparzenia o większej głębokości poleca się stosować opatrunki pierwotne zawierające srebro. W celu minimalizacji opuchlizny i zapobiegania powstawaniu blizn rekomendowana jest kompresjoterapia.</p> <p>W przypadku zakażenia nie zaleca się stosowania opatrunków okluzyjnych.</p> <p><i>Brak informacji o sile i poziomie rekomendacji.</i></p>
<p>EBA 2017 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Żaden z autorów nie zadeklarował konfliktu interesów</p>	<p>Brak wskazania na wybór jednego typu opatrunku poza piankowymi, w przypadku ran gojących się wtórnie.</p> <p>Wybór opatrunku zależy od: przyczyny oparzenia, rozmiaru rany, głębokości, lokalizacji, stopnia wysięku, poziomu zanieczyszczenia oraz kosztów opatrunku.</p> <p>Kremy do stosowania miejscowego powinny mieć dobre działanie przeciwbakteryjne bez ryzyka wystąpienia oporności lub reakcji alergicznych. Nie powinny one pozostawiać złożeń na łożysku rany i zapewniać jej dobrą widoczność. Nie powinny także odwadniać rany, ale absorbować wystarczającą ilość wysięku, aby zachować równowagę dla odpowiedniej wilgotności gojenia bez maceracji otaczającej (nienaruszonej) skóry.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecane postępowanie
<p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>W leczeniu pęcherzy oparzeniowych związanych z oparzeniami częściowej grubości skóry argumenty za zachowaniem nienaruszonych pęcherzy skupiają się na idei naturalnie występującej ochrony biologicznej, natomiast oczyszczenie pęcherzy jest zalecane ze względu na zauważalny spadek występowania infekcji rany i powikłań.</p> <p>Temperatura tkanki rany powinna być utrzymywana powyżej 33°C. Podczas zmian opatrunku temperatura łóżyska rany powinna być utrzymywana na jak najwyższym poziomie, aby zmaksymalizować gojenie. Czas i częstotliwość zmian opatrunku należy dostosować do potrzeb indywidualnych.</p> <p><u>Brak informacji o sile i poziomie rekomendacji.</u></p>
<p>WI 2014 <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> B Braun</p>	<p>Ranę zaleca się przemyć i oczyścić oraz zadbać o kontrolę wysięku pęcherzy oraz wilgotne środowisko gojenia. Wybór opatrunku powinien być dokonany na podstawie poziomu wysięku, ryzyka infekcji, ryzyka przylegania do rany, łatwości aplikacji i kosztów.</p> <p>Opatrunki pierwotne zalecane w oparzeniach częściowej głębokości obejmują: opatrunki chłonne (np. pianki, alginiany, hydrokoloidy) do ran o umiarkowanym i wysokim wysięku, opatrunki nieprzylegające (np. sił konowe), opatrunki foliowe do ran o niskim wysięku oraz, w przypadku zanieczyszczenia, opatrunki przeciwbakteryjne (np. impregnowane srebrem).</p> <p>Opatrunki pierwotne zalecane w oparzeniach głębokich obejmują: hydrożele/opatrunki miodowe (rany złuszczone się), pianki (umiarkowana do wysokiej ilości wysięku), hydrokoloidy (obszary trudne do opatrywania), opatrunki przeciwdrobnoustrojowe (np. impregnowane srebrem), jeśli rana jest zanieczyszczona.</p> <p><u>Brak informacji o sile i poziomie rekomendacji.</u></p>
Odleżyny	
<p>WHS 2016 <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Zaleca się ustalenie sposobu i częstości zmiany pozycji chorego, co pozwoli na odciążenie obszaru zajętego owrzodzeniem (stopień rekomendacji: II). W przypadku pacjentów leżących (o ile pozwala na to stan chorego), wezwłowie łóżka powinno być ustawione w poziomie (nieuniesione), a część od stawów kolanowych, w dół ciała, nieco uniesiona (stopień rekomendacji: III). Należy także zwrócić uwagę na dobór odpowiednich powierzchni, na których leczona osoba przebywa przez dłuższy okres czasu (np. materac, wypełnienie siedziska wózka inwalidzkiego itp. (stopień rekomendacji: I).</p> <p>Rany należy oczyszczać przy każdej zmianie opatrunku, stosując roztwory nietoksyczne i niedrażniące o zrównoważonym pH. Rutynowe oczyszczanie ran powinno być przeprowadzane przy jak najmniejszym urazie chemicznym i / lub mechanicznym (stopień rekomendacji: III).</p> <p>Wszystkie rany bez niedokrwienia należy leczyć opatrunkiem, który zapewni wilgotne środowisko rany. (stopień rekomendacji I).</p> <p>Zalecane jest stosowanie opatrunków, które zmniejszają obciążenie biologiczne owrzodzenia: opatrunki i żele zawierające srebro lub jego związki, opatrunki węglowo-celulozowe, pasta z miodu manuka, alginiany, pasta z kadmomeru jodosorbu, laktoferyny, antybakteryjne opatrunki hydrożelowe, maść z żywicy). Podczas doboru opatrunku należy także zwrócić uwagę na utrzymanie odpowiedniego nawilżenia rany oraz ochronę skóry otaczającej owrzodzenie (stopień rekomendacji: I) jak również zminimalizowanie podrażnienia mechanicznego i dodatkowego nacisku (stopień rekomendacji: II).</p> <p>W przypadkach nieodpowiadających na leczenie standardowe należy rozważyć jego formy inwazyjne, np.: interwencję chirurgiczną (w tym amputację, hemipelwectomię lub hemikorporektomię). Jako dodatkowe opcje terapeutyczne zalecane jest stosowanie czynników wzrostu (stopień rekomendacji: II), podciśnienia (stopień rekomendacji: I), elektrostymulacji (stopień rekomendacji: I) oraz hiperbarycznej terapii tlenem (stopień rekomendacji: I).</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u> <i>Stopień I: Metaanaliza wielu RCT lub co najmniej dwóch RCT potwierdzających rekomendowaną interwencję. lub wielokrotne badania laboratoryjne na zwierzętach z co najmniej dwiema seriami klinicznymi potwierdzającymi wyniki laboratoryjne;</i> <i>Stopień II: Co najmniej jeden RCT i co najmniej dwie istotne serie kliniczne lub ekspertyzy z przeglądami literatury popierającymi rekomendowaną interwencję. Dowody eksperymentalne, które są dość przekonujące, ale nie są jeszcze poparte odpowiednim doświadczeniem klinicznym;</i> <i>Stopień III: Informacje potwierdzające zasadność, ale brak wystarczających dowodów, takich jak metaanaliza, RCT lub wielu serii klinicznych.</i></p>
<p>AAWC 2010 <u>Konflikt interesów:</u></p>	<p>Rekomendowane jest odciążenie miejsca zajętego owrzodzeniem. Następnie zalecane jest autolityczne, mechaniczne, chirurgiczne lub enzymatyczne oczyszczenie owrzodzenia i dobranie odpowiedniego opatrunku.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecane postępowanie
<p>Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Zalecane jest zwrócenie szczególnej uwagi na utrzymanie nawilżenia rany (np. opatrunki hydrożelowe, hydrokolooidowe) oraz zapobieganie jej nadmiernemu drenażowi (np. poprzez zastosowanie opatrunków wysokochłonnych). Nie zaleca się stosowania opatrunków gazowych.</p> <p>Podczas każdej zmiany opatrunku zaleca się oczyszczenie rany (np. poprzez irygację) oraz jej kontrolę pod kątem ewentualnej infekcji. W przypadku wystąpienia infekcji zalecane jest stosowanie antybiotyków systemowych oraz miejscowych. Można zastosować opatrunki zawierające srebro lub jego związki, jodynę lub inne substancje antybakteryjne.</p> <p>Jeżeli obserwuje się brak poprawy zaleca się zastosowanie techn k dodatkowych takich jak: elektrostymulacja, hiperbaryczna terapia tlenowa, terapia podciśnieniem, ultradźwiękami, światłem (UV, IR lub o zmiennej długości fali) lub interwencję chirurgiczną. W celu kontroli bólu zaleca się stosowanie ogólnych i/lub miejscowych środków przeciwbólowych. Ponadto zaleca się także zapewnienie pacjentowi opieki psychologicznej.</p> <p><i>Brak informacji o sile i poziomie rekomendacji.</i></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Podczas pracy nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich na temat stosowania wyrobu medycznego DibuCell Active, które mogłyby zostać wykorzystane w ramach prac nad opracowaniem.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie refundowane są opatrunki dostępne w ramach poniższych grup limitowych:

- 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 hydrokolooidowe,
- 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.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał opatrunki Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H i Sorbalgon. Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozdział 5. APD wnioskodawcy) oraz w dokumencie stanowiącym uzupełnienie wymagań minimalnych. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi się posłużono uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Suprasorb C Fibracol Plus Medisorb H Sorbalgon</p>	<p>Przeprowadzono wieloetapowy wybór komparatorów dla opatrunku DibuCell Active®, który uwzględnił:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opcje refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (z uwagi na wysoką liczbę refundowanych opatrunków specjalistycznych wykluczono opatrunki nierefundowane); • wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia przewlekłych owrzodzeń (niezalecające stosowania opatrunków przeciwbakteryjnych na rany niezakażone – wykluczono opatrunki z grup limitowych 220.10, 220.13, 220.14, 220.7, 220.8); • możliwość jednoczesnego stosowania z opatrunkiem DibuCell Active® (wykluczono opatrunki piankowe, mogące być stosowane jednocześnie – tj. jako opatrunki wtórne z DibuCell Active® – wykluczono opatrunki z grupy limitowej 220.4); • postać opatrunku (znacznie odbiegająca od formy opatrunku DibuCell Active® – wykluczono opatrunki z formie pasty z grupy limitowej 220.11);(...) <p>Po wykluczeniu produktów o właściwościach antybakteryjnych, występujących w innej postaci niż analizowana interwencja oraz opatrunków poliuretanowych, które mogą zostać zastosowane jako opatrunek chłonny wspólnie z DibuCell Active® zakres wyboru komparatora zawężony został do następujących grup limitowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 220.01, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne, ▪ 220.12, Opatrunki w postaci żelu, ▪ 220.2, Opatrunki hydrokoloidowe, ▪ 220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami, ▪ 220.5, Opatrunki hydrożelowe, ▪ 220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany, ▪ 220.9, Opatrunki kolagenowe. <p>Następnie pod uwagę wzięto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • właściwości, przeznaczenie, skład surowcowy (wykluczono pojedyncze opatrunki z pozostałych grup limitowych); • udział w rynku i koszt sprzedaży; (...) <p>Po rozważeniu właściwości poszczególnych opatrunków oraz szczegółowej analizie rynku sprzedaży do grona wyrobów medycznych, które potencjalnie mogą zostać zastąpione przez DibuCell Active® (stosowany samodzielnie lub wraz z opatrunkiem chłonnym) zakwalifikowano: Fibracol Plus®, Suprasorb C®, Granugel®, Aqua-Gel®, Suprasorb G®, Medisorb H®, Sorbalgon®.</p> <p>Następnie uwzględniono:</p> <p>[Redacted]</p> <p>Ostatecznie do grona komparatorów dla opatrunku DibuCell Active® wybrano 4 opatrunki: Fibracol Plus®, Suprasorb C®, Medisorb H® i Sorbalgon®.</p>	<p>Wybór opatrunków Suprasorb C, Fibracol Plus, Medisorb H i Sorbalgon należy uznać za zasadny.</p> <p>Niemniej należy wskazać, iż nie wyczerpuje on listy materiałów opatrunkowych, które mogłyby zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Szczegółowe wyjaśnienie i prezentację technologii alternatywnych zaprezentowano pod tabelą.</p>

Komentarz Agencji:

W ocenie wyboru komparatorów wnioskodawca w pierwszej kolejności dokonał wyboru opcji refundowanych w Polsce. Obecnie w Polsce w ramach 14 grup limitowych refundowanych jest 277 opatrunków różnego typu stosowanych we wskazaniu: przewlekłe owrzodzenia. Opatrunki te mają różne właściwości, stąd istniała konieczność wykluczenia technologii o innych właściwościach niż technologia wnioskowana. W ten sposób wykluczono opatrunki o właściwościach przeciwbakteryjnych (opatrunek DibuCell Active nie posiada takich właściwości), w innej postaci oraz opatrunki, które mogą być stosowane jako opatrunek chłonny wraz z wnioskowaną technologią.

Biorąc pod uwagę powyższe wnioskodawca uwzględnił możliwość przyjęcia jako komparatorów dla wnioskowanej interwencji następujących technologii refundowanych w ramach grup limitowych:

- 220.01, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne (Medisorb A, Sorbalgon, Suprasorb A),
- 220.12, Opatrunki w postaci żelu (Medisorb G, Suprasorb G, Granugel),
- 220.2, Opatrunki hydrokoloidowe (Bordered Granuflex, Granuflex, Granuflex Extra Thin, Hydrocoll, Lomatuell Pro, Medisorb H, Suprasorb H),
- 220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami (HydroTac, HydroTac Comfort),
- 220.5, Opatrunki hydrożelowe (Aqua-Gel),
- 220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany (Adaptic, Aquacell Extra, Biatain Silicone, Biatain Super Adhesive, Durafiber, Mepilex Transfer, Mepitel, Tielle Non-Adhesive, Urgo-Clean, UrgoTul Absorb, UrgoTul Absorb Border, UrgoTul, Vliwasorb adhesive, Vliwasorb Pro, Zetuvit Plus),
- 220.9, Opatrunki kolagenowe (Fibracol Plus, Suprasorb C, UrgoStart Contact, UrgoStart Plus Border, UrgoStart Plus Pad).

W celu dokonania selekcji najczęściej stosowanych opatrunków wykorzystano dane sprzedażowe. W ten sposób wnioskodawca dokonał wyboru 7, swoim zdaniem, najczęściej wykorzystywanych produktów: Fibracol Plus, Suprasorb C, Granugel, Aqua-Gel, Suprasorb G, Medisorb H, Sorbalgon.

W ramach pisma Agencji w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wskazano na brak porównań z powyższymi komparatorami. Wnioskodawca w ramach uzupełnień zaznaczył m.in. że porównanie opatrunku DibuCell Active z tak dużą liczbą komparatorów jest trudne do przeprowadzenia.

Analicy Agencji uznają zasadność ograniczenia liczby komparatorów uwzględnionych w analizie do najczęściej stosowanych technologii, ze względu na bardzo szeroki wachlarz dostępnych opatrunków refundowanych (ponad 90), co przełożyłoby się na bezcelowe rozszerzenie przeprowadzonych analiz. Należy jednak wskazać, iż przyjęte przez wnioskodawcę komparatory stanowiły jedynie 2,73% wszystkich zrefundowanych opatrunków we wnioskowanym wskazaniu w 2019 r.

Dodatkowo po przeprowadzeniu szczegółowej analizy danych sprzedażowych dostarczonych przez wnioskodawcę zidentyfikowano niekonsekwencję w wyborze opatrunków, o największym udziale w rynku. Wnioskodawca nie uwzględnił opatrunku charakteryzującego się znacznie wyższą sprzedażą niż wymienione powyżej technologie, refundowanego w ramach uwzględnionej w porównaniu grupy limitowej 220.2 Granuflex – opatrunek hydrokoloidowy.

W związku z powyższym można przypuszczać, iż sposób wstępnej selekcji komparatorów pod względem ich zastosowania i właściwości oraz ewentualnego zastosowania wraz z produktem DibuCell Active był niewystarczający pod względem kompleksowej identyfikacji opcji alternatywnych.

Reasumując należy podkreślić, iż analiza porównawcza wnioskowanej technologii ze wszystkimi refundowanymi, potencjalnymi komparatorami wydaje się być zbyt rozległa, a ze względu na mały udział w rynku części z produktów również w niektórych przypadkach niezasadna.

Biorąc jednak pod uwagę powyższe wątpliwości, dane sprzedażowe opatrunków dostarczone przez wnioskodawcę oraz [REDACTED], zdaniem analityków Agencji, w analizach pominięto istotną technologię alternatywną Granuflex – opatrunek hydrokoloidowy.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa wyrobu medycznego DibuCell Active (biodegradowalnego, aktywnego opatrunku) stosowanego w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami	-	-
Interwencja	Stosowanie aktywnego, biodegradowalnego opatrunku DibuCell Active, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce informacyjnej (dopuszczono również możliwość włączenia badań, w których stosowano innego rodzaju opatrunki, złożone z dibutyrylochityny, podobnie jak DibuCell Active)	Badania, w których opatrunek DibuCell Active stosowano w sposób niezgodny z zalecanym w ulotce informacyjnej (np. na rany z cechami zakażenia)	-
Komparator	Opatrunki: Suprasorb C, Sorbalgon, Fibracol Plus oraz Medisorb H W przypadku braku porównań bezpośrednich w celu identyfikacji badań przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator – opatrunek Biatain Ag wnioskodawca zaplanował wyszukiwanie randomizowanych badań klinicznych, w których wybrane komparatory porównano względem opatrunku Biatain Ag).	-	W analizie klinicznej nie uwzględniono wszystkich technologii alternatywnych możliwych do stosowania i refundowanych w ocenianym wskazaniu.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • w zakresie skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych); 	Wykluczono badania, w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe.	Punkty końcowe dotyczące poziomu biomarkerów fizjologicznych stanowią punkty surogatowe. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów świadczących o istnieniu ich powiązania z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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. <p>W przypadku badań włączanych do analizy w celu przeprowadzenia porównania pośredniego: punkty końcowe zgodne z punktami końcowymi badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa DibuCell Active.</p>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • Wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi • Publikacje w językach: polskim i angielskim • W przypadku braku odnalezienia badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją do analizy planowano włączyć: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ oceniające jedynie właściwości fizykochemiczne, sposób wytwarzania analizowanego wyrobu medycznego, ○ przeprowadzone na zdrowych ochotnikach, ○ przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych, ○ oceniające efektywność kosztową, ○ przeprowadzone w warunkach in vitro, • opracowania przeglądowe (niebędące: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą), • opracowania farmakoekonomiczne i kosztowe. 	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził w pierwszej kolejności przegląd opracowań wtórnych w następujących medycznych bazach danych: Medline, 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) w dniach 25-27.03.2020 r.

Przegląd pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach Medline, Embase, Cochrane Library oraz w medycznych serwisach internetowych (przeszukanie pod kątem doniesień i streszczeń z konferencji naukowych). Wnioskodawca sprawdził również rejestry badań klinicznych oraz piśmiennictwo zawarte w publikacjach zidentyfikowanych badań pierwotnych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 25-27.03.2020 r.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa przeszukano strony: URPLWMiPB, FDA, Health Canada, WHO, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. W ramach analizy wnioskodawcy przeszukano również bazę EUDAMED.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). Strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej i wnioskowanej interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 18.09.2020 r.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z obranymi komparatorami. W związku z powyższym do przeglądu systematycznego badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania opatrunku DibuCell Active wnioskodawca włączył badanie niespełniające kryteriów włączenia w zakresie komparatora:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie ULCERUS 1/2014, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo opatrunku DibuCell Active (wcześniejsza nazwa CeltherAct) wraz z opatrunkiem Biatain Ag w porównaniu z opatrunkiem Biatain Ag, przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji;
- 1 opis serii przypadków Szkiler 2019, w którym stosowano DibuCell Active u 4 pacjentów.

Do analizy włączono również 2 badania niższej wiarygodności dotyczące stosowania opatrunków zawierających dibutyrylochitynę o innym utkaniu niż technologia wnioskowana:

- obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne badanie Chilarski 2007;
- obserwacyjne, jednoramienne badanie Chilarski 2004.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego opatrunku DibuCell Active względem wybranych komparatorów. Odnaleziono natomiast 4 badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów:

- 1 badanie RCT, Piatkowski 2012, dotyczące porównania opatrunku Suprasorb P vs Suprasorb C+Suprasorb P, u pacjentów z odleżynami;
- 1 badanie RCT, Andriessen 2009, dotyczące zastosowania opatrunku Suprasorb P vs Suprasorb C+Suprasorb P vs gaza parafinowa, u pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych pochodzenia żylnego;
- 1 badanie RCT, Donaghue 1998, dotyczące zastosowania opatrunku Fibracol vs standardowa gaza, u pacjentów ze stopą cukrzycową;
- 1 opis przypadku dziecka z poważnymi owrzodzeniami leczonego Sorbalgonem – Yi 2012.

Nie odnaleziono żadnego badania pierwotnego dedykowanego opatrunkowi Medisorb H.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono opracowań wtórnych.

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe uwzględnione w analizie
	<p>dodatkowych. Odstępy między wizytami na początku fazy aktywnej były krótsze (2-4 dni) i ulegały wydłużeniu od wizyty 4 (4-10 dni)</p> <ul style="list-style-type: none"> wizyta follow-up (FU) odbywała się ok. 2 tyg. po ostatniej wizycie aktywnej 	<p>[Redacted text]</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> – 188 osób</p> <ul style="list-style-type: none"> DibuCell Active + Biatain Ag N=80 Biatain Ag N=80 <p>Ogółem po 75 pacjentów z grupy badanej i kontrolnej ukończyło okres obserwacji.</p> <p><u>Analiza PP (zgodna z protokołem):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DibuCell Active + Biatain Ag – 69 Biatain Ag – 68 	
<p>Piatkowski 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant edukacyjny z Lohmann & Rausher GmbH dla jednego z autorów</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p>Badanie randomizowane (brak danych nt. fazy), pilotażowe, prawdopodobnie otwarte, jednoośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> brak informacji</p> <p><u>Interwencje:</u> Opatrunek Suprasorb C + opatrunek wtórny Suprasorb P</p> <p><u>Komparator:</u> Opatrunek Suprasorb P</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 21 dni (chyba że wcześniej nastąpiło zagojenie odleżyny)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z zastałymi 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, wskazujący na stagnację procesu gojenia brak klinicznych cech infekcji i/lub krytycznej kolonizacji rany w przypadku pacjentów z kilkoma odleżynami docelowo obserwowano największą z nich <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Suprasorb C + opatrunek wtórny Suprasorb P, N=5 Suprasorb P, N=5 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena poziomu metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej -2 (MMP-2) i -9 (MMP-9), komórkowych inhibitorów metaloproteinaz -1 (TIMP-1) i -2 (TIMP-2), elastazy wskaźników angiogenezy w wysięku z rany <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do zagojenia odleżyny redukcja powierzchni owrzodzenia (mierzone za pomocą fotografii, pomiarów średnicy, wspomagane oprogramowaniem komputerowym) ocena komfortu stosowania opatrunków ocena bólu owrzodzenia przez pacjenta w 10 punktowej skali VAS ocena profilu bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe uwzględnione w analizie
<p>Andriessen 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant z Lohmann & Rauscher GmbH, Niemcy</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>Badanie randomizowane (brak danych nt. fazy), pilotażowe, pojedynczo zaślepione (osoby oceniające wystąpienie punktów końcowych), jednoośrodkowe</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> brak informacji</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa badana I: opatrunek Suprasorb C + opatrunek wtórny Suprasorb P, N=4 Grupa badana II: opatrunek Suprasorb P, N=4 Grupa kontrolna: gaza parafinowa, N=4 <p>Owrodzenia były przemywane roztworem soli a następnie aplikowano na nie opatrunki. Częstość zmiany opatrunków pozostawiano do decyzji lekarza – najczęściej 2x w tygodniu, w zależności od ilości wysięku. Pacjenci stosowali jednocześnie mało rozciągliwe bandaże kompresyjne (Rosidal K, Lohmann & Rauscher), zawierające warstwę pianki, wymieniane średnio 2x w tyg.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. Wizyty kontrolne odbywały się 2 x w tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przeskórnym ciśnieniem parcjalnym 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 tyg. standardowej terapii (zdefiniowanej jako stosowanie opatrunku pierwotnego i kompresji) wiek powyżej 18 roku życia <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> owrzodzenia kończyn dolnych pochodzenia żylnego z cechami infekcji (zaczerwienienie, obrzęk, nasilony ból, zwiększony wysięk) owrzodzenia kończyn dolnych pochodzenia żylnego z tkanką nekrotyczną lub martwicą rozplywną istotna choroba tętnic (ABPI [wskaźnik kostka-ramię] <0,8) owrzodzenia o powierzchni <4 cm² i obwodowe owrzodzenia inne przyczyny owrzodzeń: reumatoidalne zapalenie naczyń, owrzodzenia cukrzycowe, 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 <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa badana I: N=4 Grupa badana II: N=4 Grupa kontrolna: gaza parafinowa, N=4. <p>Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> ocena powierzchni owrzodzenia (z zastosowaniem fotografii cyfrowej, siatki kwadratowej i oprogramowania komputerowego pozwalającego na pomiar powierzchni) ocena łożyska rany ocena przeskórnego 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 skali VAS podczas zmiany opatrunku ocena profilu bezpieczeństwa
<p>Donaghue 1998</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant z Johnsson & Johnsson Medical Inc.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>Badanie randomizowane, otwarte, prawdopodobnie jednoośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> brak danych</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa badana: opatrunek Fibracol Plus Grupa kontrolna: standardowa gaza nasączona solą fizjologiczną <p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni (wizyty kontrolne co 1 tydz.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z cukrzycą, u których występowały owrzodzenia stóp (zespół stopy cukrzycowej) wiek ≥21 lat właściwa dieta (zgodnie ze wskazaniem poziomu albuminy w surowicy krwi >2,5 g/dl) prawidłowy przepływ krwi w obrębie kończyn dolnych[^] <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak[^] <p><u>Liczba pacjentów:</u> 75 osób</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa badana I: N=4 Grupa badana: N=50 Grupa kontrolna: N=25 <p>Z badania utracono 14/75 (18,7%) pacjentów, w tym 6 z grupy badanej i 8 z grupy kontrolnej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ocena powierzchni owrzodzenia (z zastosowaniem fotografii cyfrowej, siatki kwadratowej i oprogramowania komputerowego) redukcja powierzchni owrzodzenia redukcja powierzchni owrzodzenia o ≥ 75% czas do redukcji powierzchni owrzodzenia o ≥ 75% całkowite wygojenie owrzodzenia czas do całkowitego wygojenia owrzodzenia ocena zadowolenia pacjentów ze

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe uwzględnione w analizie
			stosowanego opatrunku (w porównaniu do poprzednio stosowanych terapii) <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa

S – wizyta skriningowa, A – wizyta aktywna, FU – wizyta „follow-up”

Tabela 9. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/ kwestionariusza
Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>; VAS)	Narzędzie o charakterze graficznym umożliwiające określenie nasilenia bólu. Skala ma postać linijki o długości 10 cm (100 mm). Pacjent nasilenie bólu na przedziale wartości od 0 - zupełny brak bólu do 10 - najsilniejszy wyobraźalny ból.
Klasyfikacja Wagnera	Klasyfikacja odnosi się do owrzodzeń stóp, w oparciu o ocenę głębokości rany i rozległości martwiczych tkanek: I – owrzodzenie powierzchniowe II – owrzodzenie obejmujące ścięgna, więzadła, torebkę stawową lub powięź, ni występuje ropień ani zapalenie kości III – głębokie owrzodzenie z ropniem lub zapaleniem kości IV – zgorzel części stopy V – rozległa zgorzel stopy
Skala Torrance'a	5-stopniowa skala do klasyfikacji odleżyn: 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 powierzchniowych pęcherzy. Jest twarda w dotyku, określa się ją jako powierzchnową nadżerkę III – Uszkodzenie typu głębokiego, obejmującą pełną głębokość skóry. Odslonięta 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 czarną tkanką martwiczą. Często obserwuje się stan zapalny powięzi, zapalenie pobliskich kości, stawów oraz złamania patologiczne V – Zaawansowana martwica, sięgająca głębokich warstw kości. W ranie wytwarzają się przetoki, zawierające rozpadające się masy tkanek i czarną martwicę. Często obserwuje się zakażenie ogólne (sepsę), stawy i kości zostają zniszczone

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do analiz wnioskodawcy. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg AKL wnioskodawcy i analityka Agencji

Oceniane badanie	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
ULCERUS	Wysokie	Niejasne	Niskie Ocena analityka: Niejasne	Niskie Ocena analityków: Niejasne	Niskie	Niskie/ Niejasne
Piatkowski 2012	Niskie	Niejasne	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Niskie/Niejasne
Andriessen 2009	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie/ Niejasne
Donaghue 1998	Niskie	Niejasne	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niejasne

W ocenie wnioskodawcy badanie ULCERUS wiąże się z niejasnym ryzykiem, ze względu na [redacted], brak danych na temat ukrycia kodu alokacji, przedstawienie wyników dla niektórych punktów końcowych (np. np. jakości życia w innych domenach niż nastroj) jedynie w skróty, opisowy sposób, wykluczenie z analizy statystycznej danych pacjentów, z co najmniej jednym poważnym naruszeniem protokołu.

Wnioskodawca ocenił ryzyko popełnienia błędu w zakresie zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów w badaniu ULCERUS jako niskie. Zdaniem analityków Agencji ryzyko to jest niejasne, ze względu na brak zaślepienia badaczy. Aczkolwiek należy mieć na względzie, iż zaślepienie badaczy w przypadku opatrunku, który jako jedyny na rynku stanowi opatrunek, który ulega stopniowej degradacji w ranie, a ocena wyników polega na ocenie owrzodzenia, wydaje się nie być możliwe.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Piatkowski 2012 oceniono jako wysokie/niejasne (brak zaślepienia, brak informacji o ukryciu kodu alokacji, odsetek chorych utraconych z okresu obserwacji oraz bardzo niska liczebność pacjentów). W badaniu Andriessen 2009 ryzyko określono jako niskie/niejasne ze względu na brak zaślepienia pacjentów oraz małą liczbę zrekrutowanych chorych. Jednocześnie wskazano, iż ocena jakości badania Donaghue 1998 była utrudniona z powodu braku pełnych danych odnoszących się do metodyki, wynikający z dostępności wyłącznie niekompletnej wersji publikacji. *Na podstawie dostępnych danych (brak zaślepienia) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego określono jako wysokie/niejasne, jednakże ocena ta może nie odzwierciedlać w pełni jakości badania.*

Analitycy Agencji przychylają się do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach dokonanej przez wnioskodawcę.

W analizie wnioskodawcy jednoramienne badanie Szkiler 2019 oceniono na 4/8 pkt.

Szczegółową ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego dla badań RCT włączonych do analizy zaprezentowano w rozdziale 14.7 AKL wnioskodawcy. Ocenę badań jednoramiennych zaprezentowano w rozdziale 14.8.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 10 str. 103-105 AKL wnioskodawcy):

- *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 włączonych do analizy

Badanie ULCERUS

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

- do badania rekrutowano jedynie pacjentów z owrzodzeniami pochodzenia żylnego, znajdującymi 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 badania Szkiler 2019

- badanie jednoramienne, jednośrodkowe, stanowiące opis serii przypadków, przeprowadzona na niewielkiej liczbie chorych (4 pacjentów);
- 1 z 4 opisanych w badaniu pacjentów miał ranę ostrą, pourazową.

Ograniczenia badań klinicznych dla komparatorów uwzględnionych w analizie klinicznej

- Piatkowski 2012:
 - 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:
 - 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:
 - 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),

- o *brak zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i osób oceniających wystąpienie punktów końcowych – badanie otwarte,*
- o *stosunkowo niewielka liczba pacjentów zrekrutowanych do badania (N=75),*
- o *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.*

Szczegółowe ograniczenia dotyczące badań z niższego poziomu wiarygodności przedstawiono na stronie 104 i 105 AKL Wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia innych potencjalnych komparatorów, przede wszystkim opatrunku hydrokoloidowego Granuflex.
- Analiza skuteczności produktu DibuCell została przeprowadzona na podstawie jednego badania RCT przeprowadzonego w populacji pacjentów z owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego. Brak jest dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii w populacji z przewlekłymi owrzodzeniami takimi jak: stopa cukrzycowa, oparzenia i odleżyny. Niemniej należy mieć na względzie fakt, iż owrzodzenia pochodzenia żylnego stanowią najczęstszy rodzaj owrzodzeń (ok. 80%).
- Konstrukcja badania ULCERUS, w ramach którego oprócz opatrunku DibuCell Active pacjenci w obu ramionach badania stosowali opatrunek Biatain Ag utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności samego opatrunku DibuCell Active, przede wszystkim w związku z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie wygojenia owrzodzenia oraz ocenie tempa gojenia się owrzodzeń.
- Badania włączone do analizy klinicznej w ramieniu interwencji i komparatorów charakteryzują się znaczną heterogenicznością. Znaczne różnice widoczne są m.in. w liczebności populacji, czasie obserwacji i ocenianych wskazaniach. Do badania ULCERUS włączano jedynie pacjentów z owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego. Natomiast w badaniach klinicznych włączonych do analizy skuteczności komparatorów u pacjentów występowały owrzodzenia o różnej etiologii: w badaniu Piatkowski 2012 – odleżyny, w badaniu Donaghue 1998 zespół stopy cukrzycowej. Biorąc pod uwagę powyższe brak jest możliwości zestawienia wyników analizowanych badań.
- [redacted] . Powyższe ograniczenie wiąże się z niepewnością odnośnie uzyskanych i raportowanych wyników. [redacted]
- Wnioskodawca nie przedstawił w formie tabelarycznej wyników dla punktów końcowych ocenianych w badaniu Donaghue 1998, pomimo iż dla części punktów istniała taka możliwość.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszej analizie zaprezentowano wyniki badań RCT włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu DibuCell Active oraz wybranych przez wnioskodawcę komparatorów. Dodatkowo przedstawiono skrótowo wyniki serii przypadków Szkiler 2019, dotyczącej stosowania produktu DibuCell Active. Wyniki pozostałych badań: Chilarski 2007 i 2004 oraz Yi 2012 zostały zaprezentowane w rozdziale 5.2.4, str. 79, rozdz. 6 str. 81 oraz rozdz. 14.5 str. 150 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

ULCERUS

W badaniu ULCERUS wyniki analizy skuteczności przedstawiono dla populacji zgodnej z protokołem badania.

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

Wygojenie owrzodzenia – główny punkt końcowy

Do wygojenia owrzodzeń doszło u 34,78% pacjentów stosujących opatrunek DibuCell Active + Biatain Ag i 38,24% w grupie kontrolnej. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie prawdopodobieństwa wygojenia rany w populacji stosującej DibuCell Active + Biatain Ag względem samego opatrunku Biatain Ag.

Tabela 12. Ocena odsetka pacjentów z wygojonymi owrzodzeniami

Punkt końcowy	DibuCell Active + Biatain Ag		Biatain Ag		RB (95% CI)	NNT (95%CI)*	Wartość p
	n (%)	N	n (%)	N			
Wygojenie owrzodzenia	24* (34,78)	69	26* (38,24)	68	0,91 (0,58; 1,41)	-	0,67** >0,05*

*oszacowano w analizie wnioskodawcy

**dane z publikacji

Ocena tempa gojenia się owrzodzeń – główny punkt końcowy

Mediana pola powierzchni rany ulegała stopniowemu zmniejszeniu w badaniu zarówno u pacjentów stosujących opatrunek DibuCell Active + Biatain Ag, jak i sam 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), a w grupie kontrolnej 0,157 cm²/dobę (min: -0,591; max: 2,875).

W grupie badanej mediana dla zmiany pola powierzchni owrzodzenia wynosiła 77,9% (min: -44,8%; max 100%), natomiast w grupie kontrolnej mediana została oszacowana na 75,5% (min: -126,9%; max: 100%).

W ramach analizy rang w badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic [REDACTED] a także w zakresie % zmniejszenia pola powierzchni owrzodzenia pomiędzy [REDACTED]

wizytami A1-A9 (p=0,35). Szczegółowe zestawienie dotyczące analizy rang zaprezentowano w analizie wnioskodawcy na str. 44 i 45)

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zmiana pola powierzchni rany w przypadku zastosowania opatrunku DibuCell Active + Biatain Ag względem zastosowania samego opatrunku Biatain Ag

Pole powierzchni rany [cm ²]	DibuCell Active + Biatain Ag N=69		Biatain Ag N=68	
	Mediana (min; max)	IQR	Mediana (min; max)	IQR
Wizyta S2	9,38 (5,13; 47,75)	9	9,63 (5,00; 48,75)	9,78
Wizyta A1	9,00 (2,37; 41,00)	11,06	8,81 (2,12; 58,00)	11,28
Wizyta A9	1,38 (0,00; 26,00)	5	1,81 (0,00; 30,63)	4,88
Wizyta follow-up	1,25 (0,00; 28,00)	4,63	1,00 (0,00; 28,00)	3,75
% zmiana pola powierzchni owrządzenia pomiędzy wizytą A1 i A9				
A1 – A9	77,9%(-44,8%; 100%)	43,8%	75,5% (-126,9%; 100%)	58,2%

IQR – rozstęp międzykwartylowy (ang. interquatile range)

[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]

Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniu ULCERUS

[Redacted text block]

○

○

Szczegóły zaprezentowano w analizie wnioskodawcy na stronach 56-61.

Szkiler 2019

Badanie obejmuje opis 4 przypadków pacjentów leczonych w jednym ośrodku klinicznym. Wszyscy chorzy byli w wieku ≥ 84 , a czas leczenia wynosił do 6 tygodni. U jednego pacjenta rana miała charakter ostrej, stąd proces leczenia pacjenta nie został omówiony w niniejszym opracowaniu.

- Pacjent 1 – odleżyna od kilku miesięcy
 - Terapia m.in. SutriSept, DibuCell Active, Suprasorb Liquacel (wypełnienie kieszeni), na całość opatrunek Solvaline N + Vliwazell, ubytki DibuCell Active uzupełniano
 - Wyniki: redukcja powierzchni odleżyny na kości krzyżowo-ogonowej z wyjściowo 22,93 cm² do 10,43 cm² po 6 tyg., redukcja owrzodzenia na krętarzu kulszowym z wyjściowo 1,66 cm² do 0,57 cm²;
- Pacjent 2 – odleżyny po obu stronach goleni (nie wskazano czasu występowania)
 - Terapia: na pozostałą po oczyszczeniu martwicę punktowo nałożono miód Manuka, na dno rany nałożono Dibucell Active lekko nawilżony SutriSeptem + Solvaline N, nawilżony SurtiSeptem + Vliwazell; opatrunek DibuCell Active uzupełniano w miarę degradacji
 - redukcja powierzchni odleżyny na nodze lewej z 5,80 cm² do 3,16 cm² po 4 tyg.; redukcja powierzchni odleżyny na nodze prawej z 8,82 cm² do 6,50 cm² po 4 tyg.;
- Pacjent 3 – odleżyna od 4 lat, leczona bezskutecznie od 2 lat – nie stosowano opatrunków ze srebrem z powodu alergii
 - Terapia: opatrunek na ranę DibuCell Active, Suprasorb Liquacel nawilżonym płynem SutriSept (wypełnienie kieszeni), resztę rany pokryto DibuCell Active + Solvaline N, nawilżonym SutriSeptem + Vliwazell; ranę leczono również miodem Manuka, ubytki DibuCell Active uzupełniano
 - Wyniki: redukcja powierzchni odleżyny z 4,71 cm² do 2,52 cm² po 4 tyg.

Skuteczność komparatorów

Poniżej zaprezentowano wyniki badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenione przez analityków jako istotne klinicznie odnoszące się do skuteczności komparatorów. Szczegółowy opis wyników włączonych badań zaprezentowano w rozdziale 5.2.1. AKL wnioskodawcy. W niniejszej analizie nie przedstawiono wyników opisu przypadku Yi 2012 dotyczącego opatrunku Sorbalgon.

• Suprasorb C

Piatkowski 2012

W badaniu RCT Piatkowski 2012 dokonano porównania efektów stosowania opatrunków Suprasorb C + Suprasorb P względem Suprasorb P u pacjentów z przewlekłymi odleżynami. Analizie poddano 10 chorych (po 5 osób w grupie badanej i w grupie komparatora).

- całkowite wygojenie się odleżyny/redukcja powierzchni

Stwierdzono, iż u pacjentów z grupy badanej proces gojenia rozpoczął się szybciej niż w grupie kontrolnej. W grupie badanej 2 pacjentów ukończyło badanie w 14 dniu z powodu zagojenia odleżyny. Do dnia 21 w grupie badanej doszło do całkowitego zagojenia się ran u wszystkich pacjentów (5 osób), natomiast w grupie kontrolnej u 4 osób.

- o komfort stosowania i nasilenie bólu w skali VAS

W zakresie komfortu stosowania i nasilenia bólu w skali VAS (zmiana opatrunku co 2 dzień), żaden z pacjentów nie zgłaszał dyskomfortu ani bólu podczas zmiany opatrunków; zarówno pacjenci, jak i klinicyści określili akceptację opatrunków jako dobrą.

Andriessen 2009

W pilotażowym RCT Andriessen 2009 dokonano porównania efektów stosowania opatrunków Suprasorb C+Suprasorb P względem opatrunku Suprasorb P oraz względem gazy parafinowej. Do każdej grupy zrandomizowano po 4 pacjentów (N=12).

- o Ocena powierzchni owrzodzenia

We wszystkich grupach zaobserwowano zmniejszenie rany względem wartości wyjściowych: dla grupy stosującej Suprasorb C+Suprasorb P uzyskano największe procentowe zmniejszenie (średnia redukcja 31,8%). W grupie stosującej Suprasorb P redukcja owrzodzenia wyniosła 26,4%, natomiast w grupie kontrolnej 17,2%. Okres obserwacji w badaniu był zbyt krótki, a liczebność pacjentów zbyt niska do wykazania istotnej różnicy pomiędzy grupami.

- o 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 pkt). 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 pkt) lub poważny ból (średni wynik w skali VAS wynosił 7-9 punktów). W przypadku 72% zmian opatrunków gaza była przyklejona do łożyska rany.

• **Fibracol Plus**

Donaghue 1998

W otwartym RCT Donaghue 1998 przeprowadzono porównania skuteczności i bezpieczeństwa opatrunku Fibracol Plus względem standardowej gazy nasączonej solą fizjologiczną u pacjentów z owrzodzeniami stóp w przebiegu cukrzycy typu II. Analizie poddano 75 chorych (50 w grupie badanej i 25 w grupie komparatora).

Wyniki opisane w AKL wnioskodawcy zaprezentowano poniżej:

- o *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);*
- o *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);*
- o *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),*
- o *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);*
- o *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;*
- o *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;*
- o *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).*

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

ULCERUS

[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]

Szkiler 2019

W badaniu Szkiler 2019 nie oceniano bezpieczeństwa terapii.

Bezpieczeństwo komparatorów**• Suprasorb C**Piatkowski 2012

W badaniu Piatkowski 2012 wskazano, iż u pacjentów nie zaobserwowano infekcji i alergii związanych z zastosowanymi opatrunkami.

Andriessen 2009

W badaniu nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

• Fibracol PlusDonaghue 1998

W badaniu zaobserwowano podobną liczbę zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji i komparatora. U 6 z 75 pacjentów zdarzenia niepożądane były powodem dyskontynuacji udziału w badaniu.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ulotki dla pacjenta

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).

Przeciwwskazanie do stosowania są rany z cechami infekcji, o której świadczy: szklistość rany, nasilone miejscowe dolegliwości bólowe, wzmożone ucieplenie i zaczerwienienie okolicy rany, duża ilość włókna, 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.

Nie należy ekspozycjonować miejsca z nałożonym opatrunkiem na działanie ciepła (poduszek, koców elektrycznych, termoformów, lamp, sauny, słońca itp.). W czasie stosowania opatrunku DibuCell Active zabrania się kąpiei wodnych leczonej okolicy. W przypadku niewykorzystania całego opatrunku podczas dopasowywania jego wielkości do rany, niewykorzystane fragmenty opatrunku nie mogą być wykorzystane przy kolejnej wizycie lekarskiej z powodu nie zachowania sterylności oraz ryzyka infekcji bakteryjnej.

EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wyrobu medycznego DibuCell Active.

Dodatkowo przeszukano europejską bazę danych o wyrobach medycznych – EUDAMED. Również nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań porównujących wnioskowaną technologię z wybranymi komparatorami, ani badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego.

Analizę kliniczną oparto o wyniki wielośrodkowego pojedynczo zaślepionego badania RCT, ULCERUS, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo opatrunku DibuCell Active wraz z opatrunkiem Biatain Ag w porównaniu z opatrunkiem Biatain Ag, przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji.

W badaniu wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem opatrunku DibuCell w połączeniu z opatrunkiem Biatain Ag względem samego opatrunku Biatain Ag w zakresie wygojenia owrzodzenia w czasie okresu obserwacji trwającego ok. 11 tyg. oraz w tempie gojenia owrzodzenia.

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

We włączonym do analizy opisie serii przypadków Szkiller 2019 u 3 pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami terapia, w której zastosowano m.in. omawiany opatrunek pozwoliła na poprawę stanu ran i zmniejszenie ich powierzchni w niektórych przypadkach nawet 2-3 krotnie.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania RCT, odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa 2 z 4 wybranych przez wnioskodawcę komparatorów: Suprasorb C (Piatkowski 2012 i Andriessen 2009) i Fibracol Plus (Donaghue 1998). Dla jednego z komparatorów odnaleziono jedynie opis przypadku dotyczący owrzodzenia występującego u dziecka w przebiegu erytromegalii pierwotnej (ze względu na niską wartość dowodową nie przedstawiono wyników badania w niniejszej analizie). Obrane komparatory nie stanowią opatrunków biodegradowalnych i wymagają wymiany w łóżysku rany.

Wyniki powyższych badań wskazują na ich skuteczność w leczeniu przewlekłych owrzodzeń o różnej etiologii. Stosowanie opatrunku Suprasorb C wraz z opatrunkiem wtórnym Suprasorb P wiąże się z szybszym gojenia przewlekłych odleżyn w porównaniu do samego opatrunku Suprasorb P i gazy parafinowej. W badaniu Doaghue 1998 redukcja powierzchni owrzodzenia była nieistotnie statystycznie większa w grupie stosującej Fibracol Plus niż w grupie stosującej gazę. Przy uwzględnieniu czasu występowania owrzodzenia po okresie 8 tyg. u pacjentów stosujących Fibracol Plus doszło do istotnie statystycznie większej redukcji powierzchni ran, w porównaniu z grupą kontrolną. Obrane komparatory nie stanowią opatrunków biodegradowalnych i wymagają wymiany w łóżysku rany. Niemniej w badaniu Andriessen 2009 pacjenci stosujący Suprasorb C+Suprasorb P lub sam Suprasorb P odczuwali niewielki ból lub brak bólu podczas zmiany opatrunku. Natomiast 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.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w badaniach dotyczących komparatorów była przeprowadzona w sposób skrótowy. W badaniu Piatkowski 2012 wskazano, iż u pacjentów nie zaobserwowano infekcji i alergii związanych z zastosowanymi opatrunkami. W badaniu Andriessen 2009 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych. W publikacji Donaghue 1998 zaobserwowano podobną liczbę zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji i komparatora.

Jako podstawowe ograniczenie przedmiotowej analizy należy wskazać brak uwzględnienia innych potencjalnych komparatorów, przede wszystkim opatrunku hydrokoloidowego Granuflex. Dostępne dowody nie umożliwiły przeprowadzenia porównania bezpośredniego, ani pośredniego technologii wnioskowanej z obranymi komparatorami. Analiza skuteczności produktu DibuCell została przeprowadzona na podstawie jednego badania RCT przeprowadzonego w populacji pacjentów z owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego. Brak jest dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii w populacji z przewlekłymi owrzodzeniami takimi jak: stopa cukrzycowa, oparzenia i odleżyny. Ponadto konstrukcja badania ULCERUS, w ramach którego oprócz opatrunku DibuCell Active pacjenci w obu ramionach badania stosowali opatrunek Biatain Ag utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności samego opatrunku DibuCell Active.

[REDAKCYJNE]. Powyższe ograniczenie wiąże się z niepewnością odnośnie uzyskanych i raportowanych wyników.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena zasadności wprowadzenia refundacji opatrunku DibuCell Active (biodegradowalnego, aktywnego opatrunku o wymiarach 10x10 cm) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

Technika analityczna

W ramach analizy podstawowej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), dodatkowo przedstawiono zestawienie konsekwencji kosztów (CCA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną terapię stanowi opatrunek DibuCell Active, który porównano ze stosowaniem opatrunków Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H oraz Sorbalgon.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Model

Wnioskodawca dostarczył model opracowany w programie MS Excel 2016 z elementami stworzonymi w Visual Basic for Applications, VBA.

Model uwzględnia ocenę zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowanie kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych oraz ocenę sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Wnioskodawca przyjął brak różnic w efektach klinicznych porównywanych technologii. W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono efektów zdrowotnych.

Zestawienie konsekwencji kosztów (CCA)

W ramach analizy konsekwencji kosztów uwzględniono efekty zdrowotne ocenianego opatrunku oraz komparatorów na podstawie danych przedstawionych w AKL.

Dane kosztowe

W ramach AE uwzględniono następujące koszty:

- koszt analizowanych opatrunków;

- koszt opatrunku chłonnego (przyjęto, że komparatory tj. opatrunek Fibracol Plus oraz Medisorb H są stosowane bez opatrunku chłonnego);
- koszt założenia lub wymiany opatrunku, łącznie z ewentualnym oczyszczeniem rany.

Koszt wnioskowanego opatrunku

Koszt wnioskowanego opatrunku DibuCell Active został obliczony na podstawie danych od wnioskodawcy. W analizie podstawowej założono, że opatrunek będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej, a limit finansowania będzie wyznaczał produkt DibuCell Active, 1 szt., 10 cm x 10 cm. Opatrunek będzie dostępny dla pacjentów z 30% odpłatnością.

Koszty komparatorów

Koszt opatrunków: Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H oraz Sorbalgon określono na podstawie Obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych NFZ za 2019 rok.

Koszty wszystkich komparatorów przedstawiono na jednostkę powierzchni równą 100 cm².

Koszt opatrunku chłonnego

Średni koszt opatrunku chłonnego stosowanego łącznie z wnioskowaną technologią oraz komparatorami Suprasorb C i Sorbalgon oszacowano biorąc pod uwagę łącznie informacje uzyskane od ekspertów klinicznych z Polski, którzy określili rodzaj oraz odsetek wykorzystania poszczególnych opatrunków chłonnych, informacje dot. ceny na podstawie obwieszczenia MZ, a także informacje dot. udziału w rynku poszczególnych opatrunków chłonnych na podstawie danych sprzedażowych NFZ za 2019 rok. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszt założenia lub wymiany opatrunku, łącznie z ewentualnym oczyszczeniem rany

Koszt ten wnioskodawca określił biorąc pod uwagę łącznie opinie ekspertów klinicznych, opublikowane informacje z powiatu krapkowickiego z południowo-zachodniej Polski (badanie epidemiologiczne Krasowski 2014), oraz w publikacji internetowej Janczewski 2019, a także dane NFZ dot. rozliczania świadczeń specjalistycznych z roku 2020.

Średni koszt założenia/wymiany opatrunku biorąc pod uwagę wszystkie wymienione wyżej dane oszacowano na 36,40 PLN.

Koszt założenia/wymiany opatrunku chłonnego (wtórnego)

Wnioskodawca założył na podstawie odpowiedzi ankietowanych ekspertów brak generowania dodatkowego kosztu dla NFZ związanego z założeniem/wymianą opatrunku wtórnego bez względu na zastosowaną technologię, uzasadniając to brakiem ingerencji w ranę (ewentualne sprawdzenie stanu analizowanego produktu) oraz faktem, iż czynność tę może wykonać sam pacjent lub jego opiekun.

W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów wykorzystane w analizie wnioskodawcy.

Tabela 16 Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy dotyczące kosztów i zużycia zasobów

Parametr	Wartość	Źródła danych dla wartości parametru
Horyzont czasowy analizy		
CZN DibuCell Active, 1 szt., 10 cm x 10 cm [PLN]		Materiały wnioskodawcy
Częstotliwość zmiany opatrunków pierwotnych [dni]		

Parametr		Wartość		Źródła danych dla wartości parametru
Koszt jednostkowy komparatorów (za 100 cm ² powierzchni) [PLN]	Opatrunek	Koszt NFZ	Koszt p. wspólna	Obwieszczenie Ministra Zdrowia, Uchwała Rady NFZ
	Fibracol Plus	26,56	62,92	
	Suprasorb C	26,56	67,61	
	Medisorb H	4,67	6,82	
	Sorbalgon	7,04	11,31	
% wykorzystania opatrunku chłonnego i częstotliwość jego zmiany w zależności od opatrunku pierwotnego				
Średni koszt opatrunku chłonnego [PLN]		Koszt NFZ	Koszt p. wspólna	z Obwieszczenia MZ, Uchwały Rady NFZ z 2020 r., portali internetowych aptek
		5,27	8,93	
Średni koszt założenia/wymiany opatrunku, łącznie z ewentualnym oczyszczeniem rany [PLN]	36,40 (brak kosztu u 20% pacjentów; u pozostałych 80% koszt = 46 PLN (u 75%) lub 44 PLN (u 25%))			, dane z badania epidemiologicznego Krasowski 2014, informacje przedstawione w publikacji Janiczewki 2019, Katalog (5a) ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych 2020

Dyskontowanie

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej AE: analiza minimalizacji kosztów

[redacted]	[redacted]					[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono efekty zdrowotne uzyskane w badaniach w ramach analizy konsekwencji kosztów. Koszty poszczególnych terapii w okresie analizy zostały przedstawione w ramach analizy minimalizacji kosztów.

Tabela 18. Wyniki analizy konsekwencji kosztów: efekty zdrowotne uzyskane w badaniach

[redacted]	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na podstawie badań przedstawionych w AKL.

[redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z faktem, iż oceniany w niniejszym raporcie opatrunek DibuCell Active jest wyrobem medycznym, a zawarta w nim dibutyrylochityna nie stanowi technologii lekowej, w opinii Analityków nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową i wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w tym wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*) (sprawdzając wartości skrajne 6 parametrów). W analizie scenariuszy testowano 12 parametrów.

Analiza jednokierunkowa, deterministyczna wartości skrajnych

W analizie testowano minimalne i maksymalne wartości dla:

- % komparatorów stosowanych z opatrunkiem chłonnym (0% i 100%)
- % pacjentów bez kosztu założenia opatrunku (0% i 100%)
- koszt wymiany opatrunku chłonnego (brak kosztu i koszt na poziomie świadczenia PZ25: 9 PLN)

Analiza scenariuszy

W ramach analizy scenariuszy testowano przyjęcie:

- 0,38 roku (20 tyg.) horyzontu czasowego – na podstawie publikacji Krasowski 2014
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych
- włączenie opatrunku DibuCell Active do grupy limitowej 220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne
- włączenie opatrunku DibuCell Active do grupy limitowej 220.9, Opatrunki kolagenowe
- włączenie opatrunku DibuCell Active do grupy limitowej 220.2, Opatrunki hydrokolidowe
- kategorii odpłatności – ryczałt
- kształtu rynku sprzedaży z 2016 r. przy ocenie kosztów opatrunków
- kształtu rynku sprzedaży z 2017 r. przy ocenie kosztów opatrunków
- kształtu rynku sprzedaży z 2018 r. przy ocenie kosztów opatrunków
- komparatorów tylko w postaci o zbliżonej powierzchni do wnioskowanego ($100 \text{ cm}^2 \pm 15\%$).

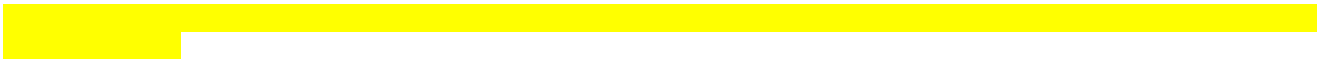
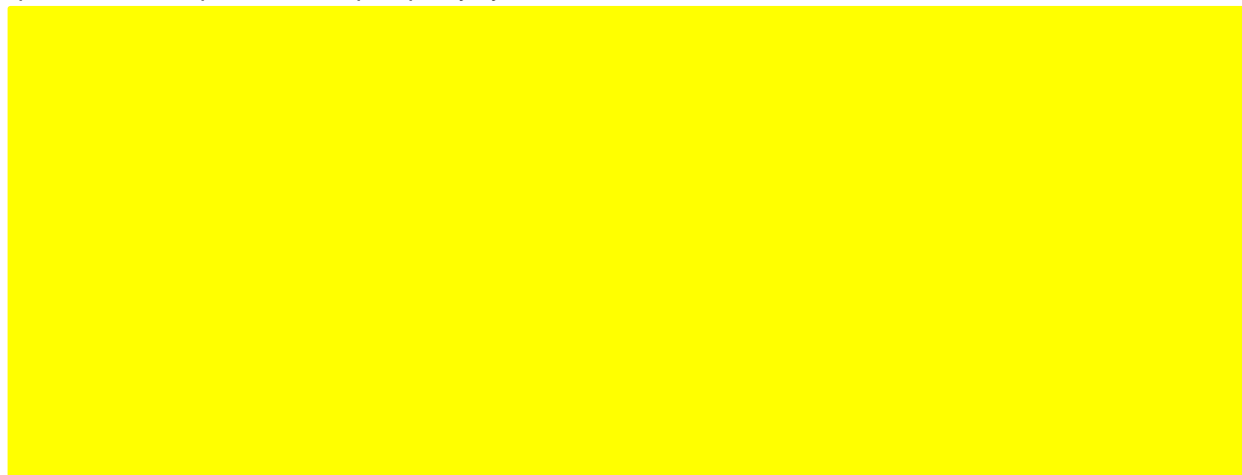
Analiza wrażliwości wykazała zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej (DibuCell Active droższy od komparatora) z perspektywy NFZ w przypadku: pominięcia kosztu założenia/wymiany opatrunku (odsetek pacjentów niegenerujących dodatkowego kosztu założenia opatrunku na poziomie 100%), dotyczy porównania względem komparatorów Medisorb H i Sorbalgon (), oraz w przypadku ustalenia kosztu wymiany opatrunku chłonnego na poziomie kosztu świadczenia PZ25 (9 PLN), dotyczy porównania względem opatrunku Sorbalgon ().

W przypadku porównania z Fibracol Plus i Suprasorb C nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej.

Największy wpływ na wzrost oszczędności z perspektywy NFZ miało przyjęcie () oraz przyjęcie minimalnej częstotliwości zmiany opatrunków na podstawie ().

ulotek

Poniżej zaprezentowano diagramy tornado z wynikami analizy wrażliwość dla porównania wnioskowanego opatrunku z komparatorami z perspektywy NFZ.



Z perspektywy wspólnej analiza wrażliwości wykazała zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej (DibuCell Active droższy od komparatora) również w przypadku przyjęcia 2 wartości skrajnych: pominięcia kosztu założenia/wymiany opatrunku (odsetek pacjentów niegenerujących dodatkowego kosztu założenia opatrunku na poziomie 100%), dotyczy porównania względem komparatora Medisorb H i Sorbalgon () oraz w przypadku ustalenia kosztu wymiany opatrunku chłonnego na poziomie kosztu świadczenia PZ25 (9 PLN), dotyczy porównania względem opatrunków: Medisorb H i Sorbalgon ()

Największy wpływ na zmianę wyników miało ustalenie () oraz przyjęcie minimalnej częstotliwości zmiany opatrunków na podstawie ulotek ()

Poniżej zaprezentowano diagramy tornado z wynikami analizy wrażliwości dla porównania wnioskowanego opatrunku z komparatorami z perspektywy wspólnej.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	<p>W ramach podstawowej analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie opatrunku DibuCell Active jedynie z opatrunkami Suprasorb C, Sorbalgon, Fibracol Plus i Medisorb H.</p> <p>Biorąc pod uwagę dostępność refundowanych opatrunków, które można zastosować w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, zasadnym byłoby przeprowadzenie porównania również z innymi opatrunkami z grup limitowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 220.1. Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne, • 220.2. Opatrunki hydrokoloidowe; • 220.12. Opatrunki w postaci żelu; • 220.3. Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami; • 220.5. Opatrunki hydrożelowe; • 220.6. Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany, • 220.9. Opatrunki kolagenowe. <p>W ramach pisma Agencji w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wskazano na brak porównań z powyższymi komparatorami. Wnioskodawca w ramach uzupełnień zaznaczył m.in. że porównanie opatrunku DibuCell Active z tak dużą liczbą komparatorów jest trudne do przeprowadzenia.</p> <p>Należy jednak wskazać, iż przyjęte przez wnioskodawcę komparatory stanowiły jedynie 2,73% wszystkich zrefundowanych opatrunków we wnioskowanym wskazaniu w 2019 r.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe zdaniem analityków Agencji zasadnym jest przeprowadzenie porównania z wyrobami medycznymi najczęściej stosowanymi w analizowanym wskazaniu wg. danych NFZ, w tym przede wszystkim z produktem Granuflex – opatrunek hydrokoloidowy</p>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	<p>Wnioskodawca w analizie podstawowej zastosował analizę minimalizacji kosztów (CMA).</p> <p>Ze względu na fakt, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z przyjętymi komparatorami, a dostępne badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego, co uniemożliwia ocenę względnej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów w tym wskazaniu, jako podstawową technikę analityczną należałoby uznać analizę kosztów-konsekwencji.</p> <p>Obrana technika analityczna w analizie podstawowej, tj. analiza minimalizacji kosztów nie jest zgodna z Wytocznymi AOTMiT z 2016 r., zgodnie z którymi w rozpatrywanym przypadku, ze względu na brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami, zasadnym jest przeprowadzenie w wariacie podstawowym analizy konsekwencji kosztów. Wnioskodawca przedstawił ją jako wariant dodatkowy.</p>
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytocznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Analiza skuteczności opatrunku Dibucell Active została przeprowadzona jedynie względem opatrunku Biatain Ag, który nie stanowi komparatora w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono badań, w których porównywano technologię wnioskowaną z komparatorami, ani badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego opatrunków. Dokonano jedynie zestawienia najważniejszych wyników dla interwencji wnioskowanej i komparatorów.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	[REDAKOWANE]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	[REDAKOWANE]
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	-.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości, w tym wartości skrajnych.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 34 analizy ekonomicznej):

- Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W modelu ekonomicznym uwzględniono tylko 4 komparatory: Suprasorb C, Sorbalgon, Fibracol Plus i Medisorb H, nie odpowiadają one jednak w pełni dostępnym opcjom stosowanym w praktyce klinicznej w Polsce, w związku z tym nie jest znana skuteczność i użyteczność kosztowa względem pozostałych dostępnych opatrunków stosowanych w leczeniu przewlekłych owrzodzeń tj. opatrunków z grup limitowych: 220.1. Opatrunki alginianowe i hydrołókiennne, 220.2. Opatrunki hydrokoloidowe, 220.12. Opatrunki w postaci żelu, 220.3. Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami, 220.5. Opatrunki hydrożelowe, 220.6. Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany, 220.9. Opatrunki kolagenowe. Zdaniem wnioskodawcy porównanie opatrunku Dibucell Active z tak dużą liczbą komparatorów jest trudne do przeprowadzenia, zaznaczył on również, iż wybrane komparatory dla wnioskowanej technologii stanowiły jedno z najczęściej refundowanych opakowań w 2019 roku. Po weryfikacji danych NFZ dokonanej przez analityków Agencji, należy zaznaczyć, iż przyjęte przez wnioskodawcę komparatory stanowiły jedynie 2,73% wszystkich zrefundowanych opatrunków we wnioskowanym wskazaniu w 2019 r.
- Zdaniem wnioskodawcy brak jest dowodów naukowych dotyczących różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy opatrunkiem Dibucell Active, a przyjętymi komparatorami. Należy podkreślić, iż w przypadku braku dowodów naukowych świadczących o różnicach w efektywności klinicznej pomiędzy analizowanymi technologiami wytyczne HTA z 2016 r. zalecają przeprowadzenie analizy kosztów konsekwencji jako analizy podstawowej. Wnioskodawca przedstawił zestawienia kosztów konsekwencji jako wariant dodatkowy.

- W ramach analizy podstawowej, ze względu na brak ingerencji w ranę oraz możliwość wymiany tego opatrunku przez samego pacjenta lub jego opiekuna, koszt wymiany opatrunku chłonnego został pominięty (brak generowania dodatkowego kosztu dla NFZ). Niemniej, biorąc pod uwagę fakt, iż zgodnie z zaleceniami wnioskodawcy produkt DibuCell Active ma być stosowany wraz z opatrunkiem chłonnym a wymóg ten nie dotyczy uwzględnionych komparatorów² powyższy koszt stanowi koszt różniący, który powinien być uwzględniony w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wariant zakładający koszt wymiany opatrunku przez pielęgniarkę i rozliczanie go osobno w ramach świadczenia PZ25 o wycenie 9 zł. Przyjęcie powyższego założenia skutkowało zmianą wnioskowania w perspektywie NFZ w porównaniu z opatrunkiem Sorbalgon raz w perspektywie wspólnej w porównaniu z opatrunkiem Medisorb H i Sorbalgon.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 34 analizy ekonomicznej):

- *Do ograniczeń należy również zaliczyć dostępne informacje na temat średniego zużycia analizowanych opatrunków w praktyce klinicznej w Polsce. Pomimo braku opublikowanych danych w analizie uwzględniono najbardziej wiarygodne założenia i wartości parametrów dotyczących częstości stosowania opatrunków w leczeniu przewlekłych owrzodzeń. Dane te uzyskano od ekspertów klinicznych z Polski. Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości potwierdzono zadowalającą stabilność wniosków niezależnie od przyjętego wariantu częstości stosowania porównywanych opatrunków.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W ramach analizy wrażliwości, dla większości z testowanych parametrów przyjęto skrajne wartości [redacted], cechujące się wysoką niepewnością. [redacted]
Zasadnym byłoby przeprowadzenie oszacowań przy wykorzystaniu alternatywnych źródeł danych np. publikacji dotyczących praktyki klinicznej, badań klinicznych etc. Wnioskodawca wskazał na brak takich źródeł informacji. Jedynie w przypadku częstotliwości wymiany opatrunków, uwzględniono alternatywne źródło danych w postaci informacji przedstawionych w ulotkach omawianych opatrunków.
- Rodzaj opatrunków chłonnych (wtórnych) i częstość ich wymiany wnioskodawca określił na podstawie [redacted] nie uwzględnił danych NFZ dotyczących najczęściej refundowanych opatrunków chłonnych.
- W analizie pominięto koszt wymiany opatrunku (brak generowania dodatkowego kosztu dla NFZ). Niemniej, biorąc pod uwagę fakt, iż zgodnie z zaleceniami wnioskodawcy produkt DibuCell Active ma być stosowany wraz z opatrunkiem chłonnym a wymóg ten nie dotyczy uwzględnionych komparatorów powyższy koszt stanowi koszt różniący, który powinien być uwzględniony w analizie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że model został poddany walidacji wewnętrznej poprzez systematyczne testowanie polegające na wprowadzaniu wartości skrajnych i zerowych. Testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikował żadnych analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii lub technologii podobnej.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej, ze względu na brak opublikowanych danych dotyczących warunków polskich.

Szczegółowy opis przeprowadzonych walidacji znajduje się w rozdz. 6 AE wnioskodawcy.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

² Potencjalny odsetek wykorzystania komparatorów łącznie z opatrunkiem chłonnym został określony opinii ekspertów klinicznych

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na brak przedstawienia w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, porównania opatrunku DibuCell Active z najczęściej refundowanym we wnioskowanym wskazaniu opatrunkiem (spełniającym kryteria selekcji komparatorów obranych przez wnioskodawcę) wg. danych NFZ za 2019 r., analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów terapii opatrunkiem DibuCell Active z opatrunkiem Granuflex.

Zgodnie z danymi NFZ w 2019 r. opatrunek hydrokoloidowy – Granuflex zrefundowano w liczbie 132 945 opakowań (łącznie zrefundowano 3 553 352 opakowania opatrunków we wskazaniu przewlekłe owrzodzenia).

W obliczeniach przyjęto średni koszt jednostkowy opatrunku Granuflex - opatrunek hydrokoloidowy (za powierzchnię 100 cm²) na podstawie Obwieszczenia MZ, uwzględniając wszystkie jego prezentacje. Koszt średni z perspektywy NFZ wyniósł 4,71 PLN oraz 7,07 PLN z perspektywy wspólnej. Częstotliwość zmiany opatrunku oraz jego sposób stosowania określono na podstawie informacji z ulotki. Zgodnie z jej treścią maksymalny czas pozostawiania opatrunku na ranie to 7 dni, może być on stosowany bez opatrunku chłonnego bezpośrednio na oczyszczoną ranę, bez cech infekcji. W obliczeniach przyjęto średnią częstotliwość zmiany opatrunku - co 4 dni.

Pozostałe założenia przyjęto jak w podstawowej analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Ze względu na ograniczenia czasowe nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności opatrunku Granuflex.

Tabela 20 Zestawienie kosztów [redacted] z zastosowaniem opatrunku DibuCell Active i Granuflex.

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	DibuCell Active	Granuflex (opatrunek hydrokoloidowy)	DibuCell Active	Granuflex (opatrunek hydrokoloidowy)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wartości przedstawione w tabeli zostały zaokrąglone do całości; [redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności wprowadzenia refundacji opatrunku DibuCell Active (biodegradowalnego, aktywnego opatrunku o wymiarach 10x10 cm) w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

Analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów względem wybranych komparatorów: Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H, Sorbalgon.

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy porównawczej z innymi dostępnymi opatrunkami stosowanymi w praktyce klinicznej, w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Wybór komparatorów w głównej mierze został oparty na opiniach ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów. Wnioskodawca wskazał, iż wziął pod uwagę również dane NFZ dot. liczby zrefundowanych opakowań opatrunków we wskazaniu przewlekłe owrzodzenia, w 2019 r., zaznaczając, iż wybrane produkty stanowią jedne z najczęściej refundowanych opakowań w 2019 roku. Jednak zgodnie z tymi danymi obrane przez wnioskodawcę komparatory stanowiły jedynie ok. 2,7% wszystkich zrefundowanych opakowań opatrunków w 2019 r. Łącznie zrefundowano 3 584 989 opakowań z czego 2 128 opakowań opatrunku Suprasorb C, 82 474 opakowania Sorbalgon, 2 113 Fibracol Plus oraz 11 209 Medisorb H, co stanowi razem 97 924 opakowania.

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów względem wybranych komparatorów. Ze względu na fakt, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z przyjętymi komparatorami, a dostępne badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego, co uniemożliwia ocenę względną skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów w tym wskazaniu, jako podstawową technikę analityczną należy uznać analizę kosztów-konsekwencji.

Analiza minimalizacji kosztów, którą, zdaniem analityków Agencji, należy traktować jako wariant dodatkowy wykazała, że stosowanie opatrunku DibuCell Active w ocenianym wskazaniu w porównaniu ze wszystkimi przyjętymi komparatorami wiąże się z niższymi kosztami. Spowodowane jest to w głównej mierze niższą częstotliwością założenia/wymiany opatrunku w porównaniu ze wszystkimi komparatorami oraz niższym kosztem jednostkowym wnioskowanego opatrunku w porównaniu z opatrunkiem Fibracol Plus i Suprasorb C.

Wyniki analizy wrażliwości wartości skrajnych wykazały zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej (DibuCell Active droższy od komparatora) z perspektywy NFZ w przypadku: pominięcia kosztu założenia/wymiany opatrunku [REDACTED]

(dla komparatorów Medisorb H i Sorbalgon – [REDACTED] oraz w przypadku ustalenia kosztu wymiany opatrunku chłonnego na poziomie kosztu świadczenia PZ25 (9 PLN) (dla porównania z opatrunkiem Sorbalgon [REDACTED]). Z perspektywy wspólnej analiza wartości skrajnych wykazała zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej również w przypadku przyjęcia tych samych 2 wartości skrajnych: pominięcia kosztu założenia/wymiany opatrunku [REDACTED] (dla porównania względem Medisorb H i Sorbalgon – [REDACTED] oraz w przypadku ustalenia kosztu wymiany opatrunku chłonnego na poziomie kosztu świadczenia PZ25 (9 PLN) (dla porównania względem opatrunków: Medisorb H i Sorbalgon [REDACTED]).

Do głównych ograniczeń analizy ekonomicznej należy brak uwzględnienia innych dostępnych opatrunków stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce we wnioskowanym wskazaniu oraz fakt, iż większość danych [REDACTED] do których zwrócił się wnioskodawca (nie przedstawiono innych źródeł danych, uzasadniając to brakiem ich dostępności).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wyrobu medycznego DibuCell Active w leczeniu przewlekłych owrzodzeń na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz pacjentów.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji wyrobu medycznego Dibucell Active w populacji docelowej analizy. Założono, iż pacjenci w analizowanym wskazaniu stosują opatrunki refundowane: Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H, Sorbalgon (komparatory uwzględnione w analizach wnioskodawcy) oraz pełnopłatny opatrunek DibuCell Active.

Scenariusz „nowy”

Zakłada objęcie refundacją wyrobu DibuCell Active i zakwalifikowanie go do nowej grupy limitowej. Zgodnie z wnioskiem, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt DibuCell Active miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym przy odpłatności pacjenta na poziomie 30% wysokości limitu finansowania³.

W scenariuszu nowym, wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla opatrunku DibuCell Active będzie wiązać z przejściem rynku sprzedaży obecnie refundowanych opatrunków Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H, Sorbalgon oraz nier refundowanego produktu DibuCell Active. Zgodnie z uzyskanymi przez wnioskodawcę opiniami eksperckimi przyjęto, że *zmiana statusu refundacyjnego wnioskowanej technologii spowoduje wzrost jej wykorzystania kosztem tylko refundowanych opatrunków o podobnych właściwościach i przeznaczeniach (stosowanych bezpośrednio na ranę oczyszczoną, bez cech widocznej infekcji). Pominięto inne refundowane opatrunki ze względu na odmienny skład, odmienne przeznaczenia (...).*

Warianty analizy

Każdy ze scenariuszy rozważano w 3 wariantach (minimalnym, prawdopodobnym, maksymalnym). W oszacowaniu wariantów skrajnych uwzględniono zakres niepewności parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości i analizę scenariuszy dla parametrów uwzględnionych w analizie.

³w ramach części A3 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Wyroby medyczne dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”)

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na danych sprzedażowych. Wnioskodawca wskazał, iż: *mając na uwadze ograniczenia dostępnych danych epidemiologicznych oraz fakt, iż nie wszyscy z ww. pacjentów są leczeni i stosują specjalistyczne opatrunki, realną liczebność analizowanej populacji określono na podstawie danych sprzedażowych opcjonalnych technologii refundowanych, których wykorzystanie zostanie zmniejszone w wyniku stosowania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji.*

Tym samym, liczebność populacji pacjentów, w której będzie stosowany DibuCell Active oszacowano na podstawie danych DGL NFZ z lata 2016 – 2019 dotyczących refundowanych opatrunków uznanych za komparatory, tj. Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H, Sorbalgon oraz danych sprzedażowych dotyczących opatrunku DibuCell Active uzyskanych od wnioskodawcy z okresu od stycznia 2017 roku do końca marca 2020 roku.

Powyższe dane ekstrapolowano na horyzont czasowy analizy (lata 2021 – 2022) z wykorzystaniem regresji liniowej (dla produktów refundowanych) i średniej miesięcznej liczby sprzedanych opakowań w okresie ostatniego roku, dla którego były dostępne dane (dla nier refundowanego produktu DibuCell Active). Na tej podstawie określono roczną sprzedaż analizowanych opatrunków, która została następnie przekonwertowana na liczbę sprzedanych jednostkowych powierzchni opatrunku.

W kolejnym kroku, w celu oszacowania zużycia ocenianych technologii, obliczono liczbę osobo-terapii w danym roku analizy (iloraz liczby sprzedanych jednostek powierzchni opatrunku do stosunku średniego okres jego stosowania w ciągu roku do średniej częstotliwości jego założenia/wymiany).

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt analizowanych opatrunków (pierwotnych);
- koszt opatrunku chłonnego (komparatory mogą być również stosowane bez opatrunku chłonnego);
- koszt założenia lub wymiany opatrunku, łącznie z ewentualnym oczyszczeniem rany.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono opublikowanych informacji na temat średniego zużycia wnioskowanej technologii w praktyce klinicznej, w analizie podstawowej uwzględniono [redacted]. Tożsamy podejście zastosowano do oceny częstotliwości wymiany opatrunków stanowiących komparatory w niniejszej analizie.

Założono, iż produkt DibuCell Active będzie stosowany łącznie z opatrunkiem chłonnym (wtórnym) a częstość jego wymiany będzie wyższa niż wnioskowanego wyrobu. Częstość wymiany opatrunku chłonnego określono na podstawie wyników eksperckiego badania ankietowego ([redacted]).

Ze względu na fakt, iż analizowane opatrunki różnią się wielkością i częstotliwością stosowania, wnioskodawca w ramach niniejszej analizy uwzględnił korektę opartą na przeliczeniu różnic w powierzchniach porównywanych opatrunków (np. w przypadku zastąpienia opatrunku o wielkości 10 cm x 20 cm (tj. powierzchni 200 cm²) stosowane będą dwie sztuki opatrunku o wielkości 10 cm x 10 cm (tj. łącznej powierzchni około 200 cm²). Koszty komparatorów przeliczono na jednostkę powierzchni równą 100 cm².

Założenia, dane wejściowe, szczegółowe koszty technologii wnioskowanej oraz inne kategorie kosztów uwzględnione przez wnioskodawcę w AWB przyjęto analogicznie do AE. Szczegółowy opis uwzględnionych założeń i kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania.

Grupa limitowa

Wnioskodawca założył utworzenie dla wyrobu medycznego DibuCell Active nowej grupy limitowej biorąc pod uwagę, iż stanowi on jedyny obecnie dostępny opatrunek w 100% biodegradowalny, różniący się strukturalnie oraz zakresem szczegółowych wskazań od innych refundowanych opatrunków (produkt DibuCell należy stosować łącznie z opatrunkiem chłonnym i tylko na rany oczyszczone, bezbolesne i bez cech widocznej infekcji).

Wskazano, iż *refundowane opatrunki cechują się innym składem, metodą aplikacji, zastosowaniem i cechami. Uznano, że ze względu na odmienny skład, postać i wskazania do stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do refundowanych wyrobów medycznych, refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji.*

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (rok 2021- 2022)

Populacja	I rok (min - maks.)	II rok (min - maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*oszacowanie na podstawie danych sprzedażowych Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H, Sorbalgon (uwzględnione w analizie podstawowej); **średniego stosowania opatrunku u jednego pacjenta;

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, objęcie refundacją wyrobu medycznego DibuCell Active wiąże się oszczędnościami dla płatnika publicznego w wysokości

W perspektywie wspólnej, oszacowany spadek wydatków związany z refundacją opatrunku DibuCell Active wyniesie

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie podstawowym w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów				
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Scenariusz nowy				
Koszty inkrementalne				

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek/ wyrób medyczny zostały dobrze uzasadnione?	?	Ze względu na brak pełnych danych epidemiologicznych dotyczących pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami, obliczenia liczebności pacjentów, u których może być stosowany produkt DibuCell Active zostały oszacowane głównie na podstawie danych sprzedażowych czterech opatrunków tj.: Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H, Sorbalgon uznanych przez wnioskodawcę za komparatory w przedmiotowych analizach. [redacted] Brak jest możliwości weryfikacji danych pochodzących [redacted] czy wnioskodawcy na podstawie danych NFZ lub danych literaturowych. Tym samym oszacowanie populacji docelowej obarczone jest niepewnością. Ponadto, w oszacowaniach populacji w AWB wnioskodawcy pominięto pacjentów stosujących obecnie inne niż DibuCell Active opatrunki pełnopłatne. Jednocześnie nie przedstawiono argumentacji pozwalającej uznać powyższe założenie za zasadne. Szczegółowy komentarz w tym zakresie przedstawiono w rozdz. 6.2.2
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków, wyrobów medycznych (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków/ wyrobów medycznych zostały dobrze uzasadnione?	?	W scenariuszu podstawowym wnioskodawca przyjął, że produkt DibuCell będzie stopniowo przejmował rynek czterech obecnie refundowanych opatrunków uznanych za komparatory (opatrunki o zbliżonych właściwościach), tj. Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H, Sorbalgon oraz dostępnego pełnopłatnie opatrunku DibuCell (technologia wnioskowana). Zdaniem analityków zaproponowane komparatory nie odpowiadają wszystkim obecnie refundowanym opatrunkom, które mogą być zastąpione przez DibuCell Active. Pominięto również przejście rynku innych niż DibuCell Active opatrunków pełnopłatnych. Szczegółowy komentarz w tym zakresie przedstawiono w rozdz. 6.2.2
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków/ wyrobów medycznych są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W obliczeniach scenariusza podstawowego AWB jako komparatory dla wnioskowanej technologii przyjęto: Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H, Sorbalgon. Powyższe opatrunki zostały również uwzględnione jako komparatory w AKL i AE.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku/ wyrobu medycznego są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Ze względu na brak możliwości wyodrębnienia populacji wnioskowanej (pacjenci z płytkimi, przewlekłymi owrzodzeniami, bez cech infekcji) na podstawie danych NFZ nie ma możliwości precyzyjnego oszacowanie populacji mogącej stosować wyrób medyczny DibuCell Active w przypadku jego refundacji.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku/ wyrobu medycznego są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku/ wyrobu medycznego spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjętego poziomu odpłatności wnioskowanego leku.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku/wyrobu medycznego do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla opatrunku DibuCell Active. Analitycy przychylają się do argumentacji wnioskodawcy wskazującej, iż brak jest obecnie wśród refundowanych w Polsce opatrunków, w pełni odpowiadających interwencji wnioskowanej pod względem struktury, składu (biodegradowalny biopolimer Dibushield Pro-Heal) oraz metody aplikacji.</p> <p>Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. przewlekle owrzodzenia, w ramach 14 grup limitowych refundowanych jest 277 opatrunków różnego typu. Jednocześnie literalne brzmienie art. 15. ust 2. wskazuje, iż do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.</p> <p>Tym samym, biorąc pod uwagę jedynie wnioskowane wskazanie oraz wyniki analizy skuteczności oceniana technologia nie spełnia warunków kwalifikacji do odrębnej grupy. Niemniej uwzględniając praktykę Ministerstwa Zdrowia w zakresie tworzenia odrębnych grup limitowych w oparciu o właściwości, rodzaje poszczególnych opatrunków (np. opatrunki hydro włókniste, hydrożelowe, etc.), zakwalifikowanie wyrobu medycznego DibuCell Active do nowej grupy wydaje się uzasadnione.</p> <p>Dodatkowo w analizie wrażliwości wnioskodawca przedstawił warianty uwzględniające kwalifikację opatrunku DibuCell do istniejących grup limitowych, w ramach których są obecnie finansowane opatrunki uznane za komparatory: Grupa 220.1, Opatrunki alginianowe i hydro włókienne, Grupa 220.9, Opatrunki kolagenowe oraz Grupa 220.2, Opatrunki hydrokolidowe.</p>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przeprowadzono analizę wariantów skrajnych (uwzględniających liczebność populacji docelowej) oraz analizę scenariuszy, w której testowano alternatywne założenia oraz wartości parametrów kosztowych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.
- Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Niemniej jednak, przy braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji z Polski wykorzystano dane sprzedażowe, które nie pozwalają jednoznacznie określić liczby chorych stosujących daną technologię. Sam fakt wykorzystania danych sprzedażowych, pomimo faktu, iż aspekt ten nie wpływa na wyniki kosztowe analizy, stanowi niewątpliwie ograniczenie niniejszej analizy.

Dodatkowe ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji docelowej jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji (dane sprzedażowe, [redacted]) oraz fakt, iż w oszacowaniach uwzględniono jedynie dane sprzedażowe pełnopłatnego opatrunku DibuCell Active (dostarczone przez wnioskodawcę) oraz dane dotyczące czterech wyselekcjonowanych opatrunków refundowanych (Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H i Sorbalgon). W analizie wnioskodawcy pominięto m.in. produkt Granuflex (opatrunek hydrokolidowy), opatrunek o niższej cenie i wyższym udziale sprzedaży od uwzględnionych komparatorów, jak również wiele innych produktów wskazanych przez ankietowanych

przez wnioskodawcę ekspertów⁴. Tym samym nie uwzględniono pacjentów, którzy dotychczas stosowali te opatrunki.

Ponadto, z wyjątkiem pacjentów stosujących pełnopłatny DibuCell Active, nie uwzględniono również pacjentów stosujących inne opatrunki pełnopłatne. Nie podano uzasadnienia dla powyższego założenia. Jednocześnie zasadnym wydaje się przypuszczenie, iż refundacja nowego typu opatrunku, charakteryzującego się unikatowymi właściwościami i składem (jak wielokrotnie wskazuje wnioskodawca), może wiązać z rozpoczęciem stosowania produktu DibuCell Active przez pacjentów obecnie stosujących inne opatrunki pełnopłatne.

Podsumowując, ze względu na wskazane wyżej ograniczenia, oszacowanie liczebności populacji obciążone jest niepewnością.

- [redacted]
- W ramach analizy podstawowej, ze względu na brak ingerencji w ranę oraz możliwość wymiany tego opatrunku przez samego pacjenta lub jego opiekuna, koszt wymiany opatrunku chłonnego został pominięty (brak generowania dodatkowego kosztu dla NFZ). Niemniej, biorąc pod uwagę fakt, iż zgodnie z zaleceniami wnioskodawcy produkt DibuCell Active ma być stosowany wraz z opatrunkiem chłonnym a wymóg ten nie dotyczy uwzględnionych komparatorów powyższy koszt stanowi koszt różniący, który powinien być uwzględniony w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wariant zakładający koszt wymiany opatrunku przez pielęgniarkę i rozliczanie go osobno w ramach świadczenia PZ25 o wycenie 9 zł. Przyjęcie powyższego założenia skutkowało zmianą wniosku (szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.2.3).
- Podobnie jak w analizie ekonomicznej, należy wskazać na niepewność wyników uzyskanych w analizie wpływu na budżet wynikającą z faktu, iż większość założeń i parametrów, oparto na danych [redacted] wybranych przez wnioskodawcę. Biorąc pod uwagę brak danych literaturowych oraz indywidualne podejście do leczenia owrzodzeń zależne od stanu i typu rany, brak jest możliwości pełnej weryfikacji danych dotyczących m.in. częstotliwości zmiany opatrunków pierwotnych, czy też odsetka wykorzystania opatrunku chłonnego i częstotliwość jego zmiany. [redacted]. Należy podkreślić, iż powyższe parametry w znacznym stopniu wpływają na uzyskane wyniki.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono analizę wariantów skrajnych (w zależności od liczebności populacji docelowej) oraz analizę scenariuszy, w której testowano alternatywne lub skrajne wartości i założenia w zakresie uwzględnionych parametrów: częstotliwości zmiany opatrunków, kosztu założenia/wymiany opatrunku, kosztu wymiany opatrunku chłonnego, kategorii odpłatności, kwalifikacji do istniejących grup limitowych, kształtu rynku sprzedaży, odsetka komparatorów stosowanych z opatrunkiem chłonnym, powierzchni uwzględnionych opatrunków.

Największy wpływ na wartość wydatków inkrementalnych miało przyjęcie skrajnych założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji (scenariusz minimalny i maksymalny) oraz przyjęcie skrajnych wartości parametrów i założeń dotyczących kosztów stosowania porównywanych opatrunków. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Analiza wariantów skrajnych

W wariantcie uwzględniającym minimalną liczebność populacji oszacowano spadek wydatków na poziomie [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz o [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym spowodowała ok. [redacted] spadek oszczędności płatnika w 1. i 2. roku refundacji względem wariantu podstawowego. W perspektywie wspólnej spadek oszczędności oszacowano na poziomie [redacted] odpowiednio w kolejnych latach analizy.

⁴ Szczegółowy komentarz dotyczący wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6.

W wariantcie maksymalnym wskazano, iż oszczędności budżetowe wyniosą [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji produktu DibuCell Active. Natomiast w perspektywie wspólnej, oszacowany spadek wydatków wynosi [redacted] odpowiednio w 1. i 2 roku.

W związku ze zmianą liczebności populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym oszacowano [redacted] [redacted] odpowiednio w 1. i 2 roku, w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Szczegółowe wyniki oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Wariant minimalny i maksymalny oszacowań wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (tys. PLN)		Perspektywa wspólna (tys. PLN)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy – koszty inkrementalne				
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny – koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanej technologii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny – koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanej technologii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza pozostałych scenariuszy

[redacted]

W scenariuszu zakładającym pominięcie kosztu założenia/wymiany opatrunku (100% pacjentów nie generuje dodatkowego kosztu założenia opatrunku) oszacowany wzrost wydatków wyniósł [redacted] w perspektywie NFZ oraz [redacted] w perspektywie wspólnej odpowiednio w 1. i 2. roku horyzontu analizy. Natomiast przyjęcie kosztu wymiany opatrunku chłonnego (wtórny) na poziomie kosztu świadczenia PZ25 (0 zł w analizie podstawowej vs 9 zł) skutkowało ok. [redacted] wydatków płatnika publicznego oraz [redacted] w perspektywie wspólnej względem scenariusza podstawowego, odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie [redacted] w perspektywie NFZ oraz [redacted] w perspektywie wspólnej, odpowiednio w kolejnych latach analizy.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 25 Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – analiza scenariuszy – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej

Opis scenariusza		Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
		Wydatki inkrementalne (tys.)		Zmiana [%]		Wydatki inkrementalne (tys.)		Zmiana [%]	
		1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Analiza podstawowa*		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Grupa limitowa	Grupa 220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Grupa 220.9, Opatrunki kolagenowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Grupa 220.2, Opatrunki hydrokolooidowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Opis scenariusza		Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
		Wydatki inkrementalne (tys.)		Zmiana [%]		Wydatki inkrementalne (tys.)		Zmiana [%]	
		1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Kategoria odpłatności - ryczałt									
Częstotliwość zmiany opatrunków [^]	Minimum								
	maksimum								
Częstotliwość zmiany opatrunków na podstawie informacji z ulotek ^{^^}	średnia								
	minimum								
	maksimum								
% komparatorów stosowanych z opatrunkiem chłonnym	0%								
	100%								
Kształt rynku sprzedaży przy ocenie kosztu	Rynek sprzedaży w 2016 r.								
	Rynek sprzedaży w 2017 r.								
	Rynek sprzedaży w 2018 r.								
	Rynek sprzedaży w 2019 r.								
Koszt refundowanych opatrunków	minimum								
	maksimum								
Tylko komparatory o zbliżonej powierzchni (100 cm ² ± 15%)									
% pacjentów bez kosztu założenia opatrunku	0%								
	100%								
Koszt wymiany opatrunku chłonnego na poziomie świadczenia PZ25 (9zł)									

*w wariantcie podstawowym uwzględniono: kwalifikację do nowej grupy limitowej, 30% odpłatność pacjenta, wszystkie dostępne rozmiary opatrunków komparatorów (oszacowano ważoną sprzedaż jednostek powierzchni); brak kosztu wymiany opatrunku chłonnego; [^]minimalna i maksymalna częstość zmiany opatrunków określona na podstawie opinii eksperckich (wartość średnia uwzględniona w analizie podstawowej); ^{^^}średnia, minimalna i maksymalna częstość zmiany opatrunków określona na podstawie informacji z ulotek

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Analizy Agencji odstąpił od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.3. Komentarz Agencji

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wyrobu medycznego DibuCell Active w leczeniu przewlekłych owrzodzeń.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana i dostępna w aptece na receptę i wydawana świadczeniobiorcy za odpłatnością na poziomie 30%. W scenariuszu nowym przyjęto, iż wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla opatrunku DibuCell Active będzie wiązać się z przejściem rynku opatrunków Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H, Sorbalgon, tj. wybranych przez wnioskodawcę komparatorów oraz nierefundowanego produktu DibuCell Active.

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego wyrobu medycznego Dibucell Active nastąpi spadek wydatków z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Wynika to przede wszystkim z faktu, iż w scenariuszu istniejącym oszacowane zużycie zasobów związane ze stosowaniem uwzględnionych opatrunków refundowanych jest wyższe niż w scenariuszu nowym zakładającym włączenie do refundacji produktu Dibucell Active, dla którego przyjęto niższą częstotliwość zmiany opatrunku.

Podstawowe ograniczenie analizy związane jest z oceną liczebności populacji docelowej. Wpływa na to niepewny charakter uwzględnionych źródeł informacji (dane sprzedażowe, [redacted] oraz fakt, iż w oszacowaniach uwzględniono poziom sprzedaży jedynie czterech wybranych przez wnioskodawcę refundowanych opatrunków. Należy zauważyć, iż obecnie w Polsce w leczeniu przewlekłych owrzodzeń dostępnych jest wiele różnych opatrunków (zarówno pełnopłatnych i refundowanych), które mogą stanowić potencjalne komparatory w realnej praktyce medycznej (np. opatrunek Granuflex), [redacted]. Tym samym, ze względu na brak uwzględnienia przez wnioskodawcę liczebności pacjentów stosujących inne refundowane opatrunki oraz innych niż Dibucell Active opatrunków pełnopłatnych, oszacowanie populacji obciążone jest niepewnością.

Należy również zwrócić uwagę, iż wnioskowane wskazanie (leczenie przewlekłych owrzodzeń) jest szersze od szczegółowego wskazania uwzględnionego w przedłożonej analizie wpływu na budżet - stosowanie łącznie z opatrunkiem chłonnym i tylko na rany przewlekłe, oczyszczone, bezbolesne i bez cech widocznej infekcji i jednocześnie zawężone względem przeznaczeń określonych w ulotce. Biorąc pod uwagę, że produkt Dibucell stanowi nowy produkt na rynku opatrunków oraz małe doświadczenie kliniczne związane z jego stosowaniem istnieje ryzyko, iż w praktyce może być on stosowany i finansowany we wskazaniu odbiegającym od wskazania uwzględnionego w analizie.

Do ograniczeń analizy należy również fakt, iż w ramach analizy podstawowej pominięto koszt wymiany opatrunku (brak generowania dodatkowego kosztu dla NFZ). Niemniej, biorąc pod uwagę fakt, iż zgodnie z zaleceniami wnioskodawcy produkt Dibucell Active ma być stosowany wraz z opatrunkiem chłonnym a wymóg ten nie dotyczy uwzględnionych komparatorów powyższy koszt stanowi koszt różniący, który powinien być uwzględniony w analizie podstawowej. Przyjęcie powyższego założenia skutkuje zmianą wnioskowania.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

⁵Wyniki analizy wrażliwości omówiono w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** przedmiotowego opracowania

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniu 16.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dla produktu DibuCell Active przy zastosowaniu słów kluczowych: Dibucell Active, Dibushield pro-heal. Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania wyrobu medycznego Dibucell Active. Należy jednak zaznaczyć, iż zgodnie z informacją podaną w APD wnioskodawcy (rozdz. 7.2., str. 89) wyrób medyczny DibuCell Active stanowiący interwencję wnioskowaną produkowany jest w Polsce i nie jest dostępny na rynkach zagranicznych. Wskazano również, iż jest produktem stosunkowo nowym, co może stanowić dodatkowy powód braku opinii światowych agencji oceny technologii medycznych.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

*Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2019 rok; (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 17.10.2020)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13 sierpnia 2020 r., znak PLR.4500.696.2020.2.MN Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją wyrobu medycznego:

- DibuCell Active, dibutyrylochityna, jałowy opatrunek biopolimerowy, 10 x 10 cm, 100 cm², 1 szt., EAN: 5905669556088

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, ma być wydawany w aptece na receptę z 30% odpłatnością. Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla wyrobu medycznego DibuCell Active to [REDACTED].

Problem zdrowotny

Za owrzodzenie przewlekłe uważa się ubytek skóry powstały w wyniku procesu chorobowego lub urazu, nie poddający się leczeniu oraz nie prowadzący do odbudowy pod względem anatomicznym i fizjologicznym. Rany określa się jako przewlekłe jeżeli nie ulegają gojeniu przez okres 4-12 tygodni. Rana przewlekła początkowo może być niewielkim ubytkiem w tkance, który w wyniku rozwoju odczynu zapalnego ulega kolonizacji drobnoustrojami, a następnie zakażeniu. Rany przekształcające się w owrzodzenia wymagają specyficznych działań diagnostycznych, leczniczych i pielęgnacyjnych. Przewlekłe owrzodzenia charakteryzują się zwykle złożoną etiologią i współwystępują z innymi schorzeniami. Do podstawowych typów owrzodzeń należy zaliczyć: owrzodzenia goleni, owrzodzenia odleżynowe, owrzodzenia cukrzycowe, oparzenia.

Szacuje się, że w uprzemysłowionych społeczeństwach do problemów zdrowotnych związanych z ranami przewlekłymi dochodzi u około 1–1,5% populacji, u około 3% populacji powyżej 60 r.ż. i 5% populacji powyżej 80 r.ż.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał opatrunki Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H i Sorbalgon. Wybór powyższych opatrunków analitycy Agencji uznali za zasadny biorąc pod uwagę obrane przez wnioskodawcę kryteria selekcji uwzględniające dane sprzedażowe, właściwości i zastosowanie opatrunków oraz [REDACTED]. Należy podkreślić, iż analiza porównawcza wnioskowanej technologii ze wszystkimi refundowanymi, potencjalnymi komparatorami wydaje się być zbyt rozległa, a ze względu na mały udział w rynku części z produktów również w niektórych przypadkach niezasadna.

Analitycy Agencji uznają zasadność ograniczenia liczby komparatorów uwzględnionych w analizie do najczęściej stosowanych technologii, ze względu na bardzo szeroki wachlarz dostępnych opatrunków refundowanych (ponad 90), co przełożyłoby się na bezcelowe rozszerzenie przeprowadzonych analiz. Należy jednak wskazać, iż przyjęte przez wnioskodawcę komparatory stanowiły jedynie 2,73% wszystkich zrefundowanych opatrunków we wnioskowanym wskazaniu w 2019 r.

Dodatkowo po przeprowadzeniu szczegółowej analizy danych sprzedażowych dostarczonych przez wnioskodawcę zidentyfikowano niekonsekwencję w wyborze opatrunków, o największym udziale w rynku. Wnioskodawca nie uwzględnił opatrunku charakteryzującego się znacznie wyższą sprzedażą niż wymienione powyżej technologie, refundowanego w ramach uwzględnionej w porównaniu grupy limitowej 220.2 Granuflex – opatrunek hydrokoloidowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

Skuteczność

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań porównujących wnioskowaną technologię z wybranymi komparatorami, ani badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego.

Analizę kliniczną oparto o wyniki wieloośrodkowego pojedynczo zaślepionego badania RCT, ULCERUS, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo opatrunku DibuCell Active wraz z opatrunkiem Biatain Ag w porównaniu z opatrunkiem Biatain Ag, przeprowadzonego w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji.

W badaniu wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem opatrunku DibuCell w połączeniu z opatrunkiem Biatain Ag względem samego opatrunku Biatain Ag w zakresie:

- wygojenia owrzodzenia w czasie okresu obserwacji trwającego ok. 11 tyg. (RB=0,91 (0,58; 1,41, p=0,67)
- % zmniejszenia pola powierzchni owrzodzenia pomiędzy wizytami A1-A9 (p=0,35)

We włączonym do analizy opisie serii przypadków Szkiler 2019 u 3 pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami terapia, w której zastosowano m.in. omawiany opatrunek pozwoliła na poprawę stanu ran i zmniejszenie ich powierzchni w niektórych przypadkach nawet 2-3 krotnie.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania RCT, odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa 2 z 4 wybranych przez wnioskodawcę komparatorów: Suprasorb C (Piatkowski 2012 i Andriessen 2009) i Fibracol Plus (Donaghue 1998).

W badaniu RCT Piatkowski 2012 dokonano porównania efektów stosowania opatrunków Suprasorb C + Suprasorb P względem Supresorb P u pacjentów z przewlekłymi odleżynami. Stwierdzono, iż u pacjentów z grupy badanej proces gojenia rozpoczął się szybciej niż w grupie kontrolnej. Żaden z pacjentów nie zgłaszał dyskomfortu ani bólu podczas zmiany opatrunków.

W pilotażowym RCT Andriessen 2009 dokonano porównania efektów stosowania opatrunków Suprasorb C+Suprasorb P względem opatrunku Suprasorb P oraz względem gazy parafinowej u pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych pochodzenia żylnego. W badaniu dla grupy stosującej Suprasorb C+Suprasorb P uzyskano największe procentowe zmniejszenie powierzchni owrzodzenia. Pacjenci stosujący Suprasorb C+Suprasorb P lub sam Suprasorb P odczuwali niewielki ból lub brak bólu podczas zmiany opatrunku.

W otwartym RCT Donaghue 1998 przeprowadzono porównania skuteczności i bezpieczeństwa opatrunku Fibracol Plus względem standardowej gazy nasączonej solą fizjologiczną u pacjentów z owrzodzeniami stóp w przebiegu cukrzycy typu II. Redukcja powierzchni owrzodzenia była nieistotnie statystycznie większa w grupie stosującej Fibracol Plus niż w grupie stosującej gazę. Przy uwzględnieniu czasu występowania owrzodzenia po okresie 8 tyg. u pacjentów stosujących Fibracol Plus doszło do istotnie statystycznie większej redukcji powierzchni ran, w porównaniu z grupą kontrolną. Jednocześnie pacjenci stosujący Fibracol Plus raportowali wyższy poziom satysfakcji, w porównaniu do grupy leczonej gazą z solą fizjologiczną.

Jako podstawowe ograniczenie przedmiotowej analizy należy wskazać brak uwzględnienia innych potencjalnych komparatorów, przede wszystkim opatrunku hydrokolooidowego Granuflex. Dostępne dowody nie umożliwiły przeprowadzenia porównania bezpośredniego, ani pośredniego technologii wnioskowanej z obranymi komparatorami. Analiza skuteczności produktu DibuCell została przeprowadzona na podstawie jednego badania RCT obejmującego populację pacjentów z owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego. Brak jest dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii w populacji z przewlekłymi owrzodzeniami takimi jak: stopa cukrzycowa, oparzenia i odleżyny. Ponadto konstrukcja badania ULCERUS, w ramach którego oprócz opatrunku DibuCell Active pacjenci w obu ramionach badania stosowali opatrunek Biatain Ag utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności samego opatrunku DibuCell Active.

. Powyższe ograniczenie wiąże się z niepewnością odnośnie uzyskanych i raportowanych wyników.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w badaniach dotyczących komparatorów była przeprowadzona w sposób skrótowy. W badaniu Piatkowski 2012 wskazano, iż u pacjentów nie zaobserwowano infekcji i alergii związanych z zastosowanymi opatrunkami. W badaniu Andriessen 2009 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych. W publikacji Donaghue 1998 zaobserwowano podobną liczbę zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji i komparatora.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dokonano porównania kosztów stosowania produktu Dibucell Active z kosztami stosowania opatrunków: Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H, Sorbalgon w leczeniu owrzodzeń przewlekłych, które nie wykazują cech infekcji.

Analiza wnioskodawcy wykazała, że stosowanie opatrunku DibuCell Active niezależnie od zastosowanej perspektywy, w ocenianym wskazaniu w porównaniu ze wszystkimi przyjętymi komparatorami wiąże się z niższymi kosztami.

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Spowodowane jest to w głównej mierze niższą częstotliwością założenia/wymiany opatrunku w porównaniu ze wszystkimi komparatorami oraz niższym kosztem jednostkowy wnioskowanego opatrunku w porównaniu z opatrunkiem Fibracol Plus i Suprasorb C.

Do głównych ograniczeń analizy ekonomicznej należy brak uwzględnienia innych dostępnych opatrunków stosowanych w praktyce klinicznej, w Polsce we wnioskowanym wskazaniu oraz fakt, iż [REDAKOWANE], do których zwrócił się wnioskodawca. Nie przedstawiono innych źródeł danych, uzasadniając to brakiem ich dostępności.

Ze względu na brak przedstawienia w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, porównania opatrunku DibuCell Active z najczęściej refundowanym opatrunkiem (bez uwzględnienia opatrunków ze srebrem) we wnioskowanym wskazaniu wg. danych NFZ za 2019 r., analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów terapii opatrunkiem DibuCell Active z opatrunkiem Granuflex.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDAKOWANE]

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku objęcia refundacją wyrobu medycznego nastąpi spadek wydatków z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, objęcie refundacją wyrobu medycznego Dibucell Active wiąże się oszczędnościami dla płatnika publicznego w wysokości [REDAKOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. W perspektywie wspólnej, oszacowany spadek wydatków związany z refundacją opatrunku Dibucell Active wyniesie [REDAKOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

Zmianę wnioskowania odnotowano w przypadku realizacji dwóch z testowanych scenariuszy analizy wrażliwości. W scenariuszu zakładającym pominięcie kosztu założenia/wymiany opatrunku oszacowany wzrost wydatków wyniósł [REDAKOWANE] w perspektywie NFZ oraz [REDAKOWANE] w perspektywie wspólnej odpowiednio w 1. i 2. roku horyzontu analizy. Natomiast w scenariuszu, w którym przyjęto koszt wymiany opatrunku chłonnego (wtórny) na poziomie kosztu świadczenia PZ25 (0 zł w analizie podstawowej vs 9 zł) wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie [REDAKOWANE] w perspektywie NFZ oraz [REDAKOWANE] w perspektywie wspólnej, odpowiednio w kolejnych latach analizy.

Podstawowe ograniczenie analizy związane jest z oceną liczebności populacji docelowej. Wpływa na to niepewny charakter uwzględnionych źródeł informacji (dane sprzedażowe, [REDAKOWANE] oraz fakt, iż w oszacowaniach uwzględniono poziom sprzedaży jedynie czterech wybranych przez wnioskodawcę refundowanych opatrunków. Należy zauważyć, iż obecnie w Polsce w leczeniu przewlekłych owrzodzeń dostępnych jest wiele różnych opatrunków (zarówno pełnopłatnych i refundowanych), które mogą stanowić potencjalne komparatory w realnej praktyce medycznej (np. opatrunek Granuflex), [REDAKOWANE]. Tym samym, ze względu na brak uwzględnienia przez wnioskodawcę liczebności pacjentów stosujących inne refundowane opatrunki oraz innych niż Dibucell Active opatrunków pełnopłatnych, oszacowanie populacji obciążone jest niepewnością.

W ramach ograniczeń należy również wymienić pominięcie kosztu wymiany opatrunku (brak generowania dodatkowego kosztu dla NFZ) w analizie podstawowej. Niemniej, biorąc pod uwagę fakt, iż zgodnie z zaleceniami wnioskodawcy produkt DibuCell Active ma być stosowany wraz z opatrunkiem chłonnym a wymóg ten nie dotyczy uwzględnionych komparatorów powyższy koszt stanowi koszt różniący, który powinien być uwzględniony w analizie podstawowej. Przyjęcie powyższego założenia skutkuje zmianą wnioskowania.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania wyrobu medycznego Dibucell Active.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W związku z nieuwzględnieniem aktywnego komparatora analizy nie spełniają następujących wymagań § 4 ust. 1-5, § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Tym samym, w związku z brakiem przedstawienia pełnego uzasadnienia dla wybranych przez wnioskodawcę komparatorów, zasadnym jest przeprowadzenie porównania ocenianej interwencji z innymi opatunkami zakwalifikowanymi do grup limitowych: 220.1. Opatrunki alginianowe i hydrożelowe, 220.2. Opatrunki hydrokolooidowe, 220.12. Opatrunki w postaci żelu, 220.3. Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami, 220.5. Opatrunki hydrożelowe, 220.6. Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany, 220.9. Opatrunki kolagenowe, we wskazaniu „Przewlekłe owrzodzenia”, tj. wskazaniu zgodnym ze wskazaniem wnioskowanym.</p>	NIE	<p>Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące uszczegółowienia procesu selekcji przyjętych komparatorów.</p> <p>Nie uwzględniono jednak w przedłożonych analizach wszystkich dostępnych, refundowanych opcji stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce, a w tym najczęściej stosowanego w ocenianym wskazaniu wg. danych NFZ z 2019 r. opatrunku hydrokolooidowego – Granuflex.</p>
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy problemu decyzyjnego, w zależności od etiologii wskazano wiele typów owrzodzeń np. owrzodzenia żyłne, owrzodzenie cukrzycowe etc. Tymczasem, w ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego w zakresie populacji przyjęto szerokie wskazanie obejmujące owrzodzenia przewlekłe.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, iż badania dotyczące leczenia owrzodzeń prowadzone są w subpopulacjach w zależności od typu należy uszczegółowić kryteria selekcji badań oraz odnieść się do wyników lub ich braku w podziale na rodzaje zespołów bólowych.</p>	TAK/NIE	<p>Przedstawiono wyjaśnienie. Jednocześnie nie zaktualizowano analiz w zakresie uszczegółowienia kryteriów selekcji badań.</p>
<p>3. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości, dla większości z testowanych parametrów przyjęto skrajne wartości raportowane w opiniach eksperckich. Jednocześnie należy wskazać, iż wyniki podane przez ekspertów zostały również uwzględnione w wariancie podstawowym.</p> <p>Biorąc pod uwagę wysoką niepewność danych pochodzących z opinii eksperckich, zdaniem analityków Agencji, zasadne jest przeprowadzenie oszacowań przy wykorzystaniu alternatywnych źródeł danych np. publikacji dotyczących praktyki klinicznej, badań klinicznych etc.</p> <p>Ponadto, nie przedstawiono uzasadnienia dla zakresu zmienności przyjętego dla m.in. parametrów dotyczących komparatorów stosowanych z opatunkiem chłonnym oraz pacjentów bez kosztu założenia opatunku.</p>	TAK/NIE	<p>Uzasadniono, iż brak jest innych źródeł danych. Jedyne w przypadku parametru dot. częstotliwość zmiany opatrunków przedstawiono wariant z wykorzystaniem informacji z ulotek dla każdego z analizowanych wyrobów medycznych.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>4. W AWB nie oszacowano rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca przedstawił jedynie dane dotyczące liczebności populacji z przewlekłymi owrzodzeniami. Nie oszacowano liczby pacjentów z innymi typami ran, w których można by było zastosować wnioskowany opatrunek Dibucell. Natomiast jak wskazuje ulotka, wnioskowana technologia przeznaczona jest również w leczeniu: uszkodzeń skóry, rany pourazowych, oparzeń IIB–IV stopnia, odleżyn II–IV stopnia, rany w przebiegu stopy cukrzycowej, miejsc po pobraniu tkanki do przeszczepu oraz ran pooperacyjnych w kompresjoterapii.</p>	NIE/TAK	Przedstawiono wyjaśnienie dot. braku dostępnych danych pozwalających na oszacowanie liczebności pacjentów, którzy w danym roku mogliby korzystać z tej technologii przy braku ograniczeń do typu ran.
<p>5. W ramach AE i AWB: analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia), a także oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Większość parametrów Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet została oparta na danych pochodzących z ankiet przeprowadzonych wśród wytypowanych przez wnioskodawcę ekspertów. Biorąc pod uwagę niską wiarygodność powyższych informacji istnieje konieczność przedstawienia klinicznego uzasadnienia dla przyjętych wartości dla poszczególnych parametrów oraz wykorzystania danych pochodzących z alternatywnych źródeł.</p>	NIE/TAK	Wyjaśniono, iż nie odnaleziono opublikowanych innych źródeł informacji. Jedynie w przypadku parametru dot. częstotliwość zmiany opatrunków przedstawiono wariant z wykorzystaniem informacji z ulotek dla każdego z analizowanych wyrobów medycznych.
<p>6. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wyniki badania ULCERUS opisano na podstawie opublikowanej publikacji pełnotekstowej oraz sprawozdania końcowego z badania dostarczonego przez Wnioskodawcę oraz 2 manuskryptów publikacji dotąd nieopublikowanych. Jednocześnie nie przekazano publikacji źródłowych udostępnionych na potrzeby analizy przez wnioskodawcę, tym samym brak jest możliwości ich weryfikacji.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>7. Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, tj. niektórych źródeł danych określonych jako dostarczone od zamawiającego (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizach powołano się na opinie eksperckie. Jednocześnie nie podano informacji dotyczących zajmowanych stanowisk czy referencji.</p>	TAK	Uzupełniono

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono, istotny z punktu widzenia udziału w rynku, komparatorów.
- Nie przedstawiono związku surogatów z istotnymi klinicznie punktami

Analiza kliniczna:

- Dla części punktów końcowych, dotyczących komparatora nie przedstawiono danych w postaci tabelarycznej.

Analiza ekonomiczna:

- Wnioskodawca w analizie podstawowej zastosował analizę minimalizacji kosztów (CMA), jednak ze względu na brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami, zasadnym jest przeprowadzenie w wariacie podstawowym analizy konsekwencji kosztów. Wnioskodawca przedstawił ją jako wariant dodatkowy.

Analiza wpływu na budżet:

- Oszacowania liczebności populacji nie są oparte na danych epidemiologicznych, lecz wyłącznie na danych sprzedażowych.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
ULCERUS	Bieniek E, Skołučka-Szary K, Lewiński A, Piaskowski S. Leg Ulcer Treatment using an Innovative Biodegradable Dressing not Requiring Replacements. <i>Clin Surg.</i> 2018; 3: 2071.
Piatkowski 2012	Piatkowski A, Ulrich D, Seidel D i wsp. Randomised, controlled pilot to compare collagen and foam in stagnating pressure ulcers. <i>J Wound Care.</i> 2012;21(10):505-11.
Andriessen 2009	Andriessen A, Polignano R, Abel M. Monitoring the microcirculation to evaluate dressing performance in patients with venous leg ulcers. <i>J Wound Care.</i> 2009;18(4):145-50.
Donaghue 1998	Donaghue VM, Chrzan JS, Rosenblum BI i wsp. Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. <i>Adv Wound Care.</i> 1998;11(3):114-9
Szkiler 2019	Szkiler E. Dibutyrylochityna w leczeniu ran niegojących się. Opis przypadków i doświadczenia własne. <i>Biblioteka Faktów 2019, 2: 3-12</i>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAWC 2010	The Association for the Advancement of Wound Care (AAWC) Guideline of Pressure Ulcer Guidelines. Malvern, Pennsylvania: Association for the Advancement of Wound Care (AAWC), Październik 2010
AAWC 2014	Bolton L. et al., The Association for the Advancement of Wound Care (AAWC) Venous and Pressure Ulcer Guidelines, <i>Ostomy Wound Management</i> 2014;60(11):24–66
ACI 2019	Agency for Clinical Innovation, Statewide Burn Injury Service – Clinical Guidelines: Burn Patient Management, 2019
AVF 2014	O'Donnell T. et al., Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum, <i>J Vasc Surg</i> 2014;60:3S-59S, http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.049
AWMA 2011	Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for Prevention and Management of Venous Leg Ulcers, 2011
DAI 2011	Kahle B. et al., Evidence-Based Treatment of Chronic Leg Ulcers, <i>Deutsches Ärzteblatt International, Dtsch Arztebl Int</i> 2011; 108(14): 231–7
EBA 2017	European Burns Association, European Practice Guidelines for Burn Care, Version 4, 2017
Wytyczne Grupy Ekspertów 2011	Jawień A. et al., Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych łydek, <i>Leczenie Ran</i> , 2011
EWMA 2016	Management of patients with venous leg ulcers, <i>Journal of Wound Care</i> , Vol 25 no 6, 2016
IBP 2013	International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers. <i>Wounds International</i> , 2013
PTLR 2015	Mrozikiewicz-Rakowska B. et al., Polskie Towarzystwo Leczenia Ran, Organizacja opieki nad chorymi z zespołem stopy cukrzycowej. wytyczne polskiego towarzystwa leczenia ran, DOI: dx.doi.org/10.15374/LR20015011
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of chronic venous leg ulcers A national clinical guideline, 2010
WHS 2016	Gould L. et al., Wound healing society 2015 update on guidelines for pressure ulcers, <i>Wound Healing Society</i> , 2016
WHS 2016	Marston W. et al., Wound healing society 2015 update on guidelines for venous ulcers, <i>Wound Healing Society</i> , 2016
WHS 2016	Lavery L. et al., WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines, <i>Wound Healing Society</i> , 2016
WI 2014	Best practice guidelines: effective skin and wound management of non-complex burns, <i>Wounds International</i> , 2014
Pozostałe publikacje	
Szewczyk_2005	Szewczyk M., et. Al. Wybrane aspekty zachowawczego leczenia owrzodzeń żylnych, Część II: Oczyszczanie rany, <i>PDiA</i> 2005; XXII, 4: 206–212)
Szewczyk_2006	Szewczyk M., et. Al. Zasady prowadzenia skutecznej profilaktyki ran odleżynowych, <i>Wiadomości Lekarskie</i> , 2006, LIX 11-12
Szewczyk_2011	Szewczyk M. et. Al. Leczenie ran przewlekłych – owrzodzenie żyłne, <i>Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne</i> 2011; 2: 41-46
Szkier 2012	Szkier E., <i>Poradnik pielęgnacji ran przewlekłych, Podział ran przewlekłych</i> , Warszawa, 2012
Krasowski 2014	Krasowski G. et al., Economic outcomes of a new chronic wound treatment system in Poland, <i>EWMA JOURNAL</i> 2014 Vol 14

Skórkowska-Telichowska 2009	Skórkowska-Telichowska K, Bugajska-Prusak A, Pluciński Pi wsp.: Fizjologia i patologia przewlekłe niegojących się owrzodzeń oraz sposoby ich miejscowego leczenia w świetle współczesnej wiedzy medycznej. Derm Prakt. 2009;5:15–29.
Krasowski 2013	Krasowski G: Leczenie ran przewlekłych – cz. I: Definicja, etiologia, epidemiologia, fizjologia i patofizjologia gojenia się ran Med Prakt Chir 2013; 4. https://www.mp.pl/zakrzepica/wytyczneartykuly/artykuly_przegladowe/88117,leczenie-ran-przewleklych-cz-i-definicja-etologia-epidemiologia-fizjologia-i-patofizjologia-gojenia-sie-ran,1 , dostęp 22.10.2020 r.
Martinengo 2018	Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, Car J, Järbrink K. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. Ann Epidemiol. 2019 Jan;29:8-15.
Ulotka produktu DibuCell Active	DibuCell Active Aktywny opatrunek przyspieszający gojenie ran, Instrukcja użytkowania v.9 z dnia 22.05.2020 r.

