

INAR

A CERTARA COMPANY

Opatrunek z włókien
poliwinylanu z siarczanem srebra
Exufiber® Ag+ (technologia
Hydrolock®)

– analiza kliniczna

Kraków, sierpień 2021



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Mölnlycke Health Care Polska Sp. z o.o.	Adres aktualny (stan na sierpień 2021 r.): Ul. Przasnyska 6B, 01-756 Warszawa Adres obowiązujący od września 2021 r.: Okopowa 58/72, 01-042 Warszawa
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Sierpień 2021	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metodyka ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Przeszukiwanie baz danych ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Ekstrakcja danych ▪ Analiza wyników ▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ▪ Streszczenie i wnioski ▪ Dyskusja i ograniczenia ▪ Synteza jakościowa i ilościowa wyników
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metodyka ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Przeszukiwanie baz danych ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Ekstrakcja danych ▪ Analiza wyników ▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ▪ Streszczenie i wnioski ▪ Dyskusja i ograniczenia ▪ Synteza jakościowa i ilościowa wyników
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Koncepcja analizy ▪ Kontrola merytoryczna
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych niezany.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Mölnlycke Health Care Polska*
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
SPIS TREŚCI	3
Indeks skrótów	8
Streszczenie	10
1. Metodyka	20
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	20
1.2. Pytanie kliniczne	21
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	21
1.4. Metody identyfikacji badań	24
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	24
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	25
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	26
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	27
1.6. Ocena jakości danych	27
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	27
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	28
1.7. Analiza ilościowa	29
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	29
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	29
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	29
1.8. Zestawienie danych	30
2. Podejście do analizy klinicznej	31
3. Opublikowane przeglądy systematyczne	32
4. Analiza Technologii Hydrolock [®] (włókna poliwinylanu) w której opracowano opatrunek Exufiber [®]	33
4.1. Cel	33
4.2. Wyniki wyszukiwania	33
4.3. Porównanie technologii Hydrolock [®] vs technologia Hydrofiber [®]	34
4.3.1. Badanie RCT - NCT 02921750	34

4.3.1.1.	Charakterystyka badania RCT	34
4.3.1.2.	Skuteczność kliniczna	36
4.3.1.2.1.	Procentowe zmniejszenie powierzchni rany	36
4.3.1.2.2.	Zmniejszenie powierzchni rany (cm ²)	37
4.3.1.2.3.	Ból podczas oczyszczania rany	38
4.3.1.2.4.	Ból podczas usuwania opatrunku	38
4.3.1.2.5.	Satysfakcja lekarzy ze stosowania opatrunku	39
4.3.1.2.6.	Nieprzywieranie opatrunku do rany	41
4.3.1.3.	Bezpieczeństwo	42
4.3.2.	Badania <i>in vitro</i> w oparciu o materiały nieopublikowane	42
4.3.3.	Ocena technologii Hydrolock [®] -badanie jednoramienne	45
4.3.3.1.	Charakterystyka badania	45
4.3.3.2.	Skuteczność kliniczna	46
4.3.3.2.1.	Stan skóry wokół rany	46
4.3.3.2.2.	Wysięk z rany	48
4.3.3.2.3.	Zmniejszenie powierzchni rany	49
4.3.3.2.4.	Nasilenie bólu wg VAS	50
4.3.3.2.5.	Kliniczne objawy zakażenia	50
4.3.3.2.6.	Wygojenie rany	50
4.3.3.2.7.	Satysfakcja personelu medycznego ze stosowania opatrunku	50
4.3.3.2.8.	Satysfakcja pacjentów ze stosowania opatrunku	52
4.3.3.3.	Bezpieczeństwo	54
4.3.4.	Ocena technologii Hydrolock [®] - badanie marketingowe	54
4.3.4.1.	Charakterystyka badania	54
4.3.4.2.	Skuteczność kliniczna	55
4.3.4.2.1.	Ocena łożyska rany	55
4.3.4.2.2.	Stan skóry wokół rany	55
4.3.4.2.3.	Zmniejszenie powierzchni rany	56
4.3.4.2.4.	Satysfakcja badacza ze stosowania opatrunku	56
4.3.4.2.5.	Satysfakcja pacjenta ze stosowania opatrunku	57

4.3.4.2.6.	Nasilenie bólu wg VAS	57
4.3.4.2.7.	Właściwości chłonne opatrunku	57
4.3.5.	Ocena technologii Hydrolock® - badanie kwestionariuszowe	58
		58
		58
		59
		60
5.	Analiza efektywności klinicznej opatrunku Exufiber® ag+ vs aquacel ag extra	61
5.1.	Wyniki wyszukiwania	61
5.2.	Skuteczność kliniczna	61
5.2.1.	Charakter wysięku	62
5.2.2.	Ocena stanu rany oraz skóry wokół rany	66
5.2.3.	Ocena rozmiaru rany	67
5.2.4.	Rodzaj tkanki w łożysku rany	68
5.2.5.	Częstotliwość zmian opatrunku pomiędzy wizytami	69
5.2.6.	Zmiana opatrunku pierwotnego z powodu przeciekania	69
		70
5.2.8.	Łatwość stosowania i parametry techniczne opatrunku	71
5.2.9.	Wygoda, dopasowanie i akceptowalność opatrunków przez pacjenta	72
5.3.	Bezpieczeństwo	73
5.3.1.	Zdarzenia niepożądane	73
5.3.2.	Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane	74
5.3.3.	Poszczególne zdarzenia niepożądane	75
6.	Exufiber® Ag+ W ZAPOBIEGANIU TWORZENIA SIĘ BIOFILMU – badania in vivo (model zwierzęcy)	77
6.1.	Wyniki wyszukiwania	77
6.1.1.	Publikacja Davies 2019	78
6.1.1.1.	Cel/metodyka badania	78
6.1.1.2.	Działanie przeciwbakteryjne (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	78
6.1.2.	Poster konferencyjny Gil 2017	81

6.1.2.1. Cel/metodyka	81
6.1.2.2. Działanie przeciwbakteryjne (oporny na metycylinę <i>Staphylococcus aureus</i>)	81
6.1.2.3. Epitelizacja rany	84
7. Efektywność praktyczna	85
7.1. Efektywność praktyczna opatrunku Exufiber® Ag+ na podstawie badania obserwacyjnego	85
	85
	85
	87
7.2. Efektywność praktyczna opatrunku Exufiber® Ag+ na podstawie opisu pojedynczych przypadków	92
8. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	106
8.1. Cel	106
8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	106
8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie instrukcji użytkowania Exufiber® Ag+	107
8.4. Opatrunek Exufiber® Ag+ w technologii Hydrolock® - polimer alkoholu winylowego	108
8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie, EMA, FDA, URPLW MiPB, FDA WHO-UMC i MHRA	109
8.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie baz danych MAUDE, ECRI, DEAN, EUDAMED	109
8.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badania obserwacyjnego	109
9. WNIOSKI Z ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	112
10. OGRANICZENIA	114
11. Dyskusja	116
11.1. Wyszukiwanie	116
11.2. Wyniki wyszukiwania publikacji	116
11.3. Wybór komparatora	117
11.4. Wiarygodność zewnętrzna	118
11.5. Wiarygodność wewnętrzna	119
11.6. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami	119

12.	Załączniki	120	
12.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych-	120	
12.2.	Diagram wyszukiwania publikacji	124	
12.3.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	125	
12.3.1.	Ocena technologii Hydrolock [®] (włókna poliwinylnu)	125	
12.3.2.	Analiza główna	131	
12.3.3.	Efektywność praktyczna	136	
12.4.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	139	
12.4.1.	Ocena wg Cochrane Collaboration	139	
12.4.2.	Ocena badań w skali NOS	141	
12.4.3.	Ocena badań w skali NICE	143	
13.	Piśmiennictwo	145	
13.1.	Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja	145	
13.2.	Ocena technologii Hydrolock [®] vs (technologia Hydrofiber [®])	145	
13.3.	Analiza główna	146	
13.4.	Ocena biofilmu	146	
13.5.	Efektywność praktyczna	147	
13.6.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	147	
13.7.	Przeglądy systematyczne	148	
13.8.	Badania wyłączone z przeglądu systematycznego	148	
14.	Spis tabel	150	
15.	Spis wykresów	152	

INDEKS SKRÓTÓW

ABI	Wskaźnik kostka-ramię (ang. <i>ankle to brachial pressure index</i>)
AE/SAE	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i>)
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
CFU	(ang. <i>colony-forming unit</i>) – jednostka określająca liczbę mikroorganizmów lub komórek w materiale badanym przy zastosowaniu posiewu polegającego na możliwie równomiernym rozproszczeniu próbki materiału na lub w pożywce w taki sposób, aby wszystkie mikroorganizmy leżały samotnie i w oddaleniu od siebie, tworząc przez rozmnażanie każdorazowo jedną kolonię.
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CPS	Skala łącznego wyniku wartości dodatnich (ang. <i>combined positive score</i>)
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GFD	Żelujący opatrunek włóknisty (ang. <i>gelling fiber dressing coated with hydroxypropyl cellulose</i>)
HFD	(ang. <i>hydrofiber dressing</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
Log CFU/g	Liczba bakterii podawana jako logarytm jednostek tworzących kolonie
m ²	Metr kwadratowy
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MRSA	Oporne na metycylinę bakterie <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
mm	milimetr
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NOS	<i>Newcastle – Ottawa Scale</i>
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	Prawdopodobieństwo
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PVA	Alkohol poliwinylowy (ang. <i>polyvinyl alcohol</i>)
r. ż.	Rok życia
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>serious adverse event/events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

tyg.	Tygodnie
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogic Scale</i>)
vs	Versus
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej opatrunku z włókien alkoholu poliwinylowego z siarczanem srebra, tj. Exufiber® Ag+ (technologia Hydrolock®), stosowanego w terapii ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. ran głębokich) z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii.

Populacja docelowa analizowana w raporcie dla wyrobu medycznego Exufiber® Ag+ zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym. Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) w zakresie dostępu pacjentów z ranami głębokimi do opatrunku posiadającego gęsto splecione włókna alkoholu poliwinylowego (technologia Hydrolock®) oraz siarczan srebra, pozwalając tym samym na:

- skuteczne zamknięcie wysięku w swojej strukturze, uniemożliwiając jego zwrotne wyciśnięcie i tym samym chroniąc tkanki przed działaniem enzymów zawartych w wysięku np. metaloproteinaz (bardzo dobre właściwości absorpcji i retencji wysięku);
- zachowanie spójności struktury opatrunku, umożliwiając wyjęcie opatrunku z rany w jednym kawałku, zapewniając oszczędność czasu, atraumatyczną zmianę i zmniejszenie ryzyka pozostawienia opatrunku w ranie głębokiej/przełocie/tunelu (nie rozrywa się);
- wsparcie procesu samooczyszczania i demarkacji tkanek nekrotycznych, co jest warunkiem koniecznym do uruchomienia procesu dalszego gojenia;
- kontrolę obciążenia mikrobiologicznego w ranie głębokiej i dzięki zawartemu w opatrunku siarczaniu srebra - najlepszemu nośnikowi kationów srebra, który nie wymaga aktywacji, wykazującego działanie bójcze na wszystkie drobnoustroje Gram-dodatnich, Gram-ujemnych oraz oporne na antybiotyki;
- działanie przeciwbiofilmowe potwierdzone *in vivo* polegające na uniemożliwieniu odbudowy biofilmu w ranie.

Biorąc po uwagę cechy opatrunku wynikające z zastosowania innowacyjnej „myśli technologicznej” (Hydrolock®), umożliwienie pacjentom dostępu do opatrunku Exufiber® Ag+ może przyczynić się do skuteczniejszego leczenia ran przewlekłych oraz głębokich z cechami infekcji, co przekłada się bezpośrednio na 1) korzystny wpływ na społeczne koszty obciążenia chorobą wynikające głównie z skrócenia procesu gojenia 2) poprawę jakości życia pacjentów, 3) satysfakcję personelu medycznego z dostępu do opatrunku łatwego do aplikacji oraz do usunięcia z rany, wspomagającego proces samooczyszczania się rany, zapobiegającego odtwarzaniu się biofilmu bakteryjnego.

Podejście do analizy klinicznej

Opatrunek będący przedmiotem analizy tj. Exufiber® Ag+ (ale również opatrunek Exufiber® nie zawierający srebra), został opracowany w innowacyjnej technologii Hydrolock® (mechanicznie wzmocnione, ciasno splecione włókna alkoholu poliwinylowego, które w kontakcie z płynem tworzą żelową, zwartą strukturę w której zatrzymywany jest wysięk).

W związku z powyższym, w pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę skuteczności, bezpieczeństwa, jak również satysfakcji klinicystów oraz pacjentów ze stosowania jedyne dostępnego na rynku opatrunku w technologii Hydrolock®. Niniejsza ocena przeprowadzona została w oparciu o zidentyfikowane w ramach wyszukiwania dowody naukowe, jak również materiały udostępnione przez Zleceniodawcę. W ramach rozdziału dotyczącego oceny technologii Hydrolock®, włączeniu do analizy podlegały dowody naukowe dotyczące zarówno opatrunku Exufiber® Ag+, jak również Exufiber® bez srebra, gdyż oba wyroby medyczne opracowano w tej samej technologii Hydrolock®.

Następnie, w ramach analizy głównej uwzględniono zidentyfikowane w ramach systematycznego przeglądu literatury badanie *Lev-Tov 2020 (NCT03249909)*. W niniejszym badaniu przedstawiono wyniki efektywności klinicznej opatrunku Exufiber® Ag+ oraz Aquacel Ag Extra. Należy podkreślić, iż opatrunek Aquacel Ag Extra został wskazany przez ekspertów klinicznych jako właściwy komparator dla wyrobu Exufiber® Ag+ [REDACTED].

W ramach kolejnych części analizy oceniono efektywność praktyczną opatrunku Exufiber® Ag+ w oparciu o:

- dane pochodzące z codziennej praktyki klinicznej czyli analizę przypadków (*case study*);
- wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego dostępnego w postaci dwóch raportów (RWE).

Ponadto, przeprowadzono analizę właściwości opatrunku Exufiber® Ag+ w zapobieganiu tworzenia się biofilmu (badania na modelu zwierzęcym), jak również dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa opatrunku Exufiber® Ag+.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych wyrobów medycznych przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*), wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu wyrobu medycznego Exufiber® Ag+, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Jakość badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*.

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *Medline (via PubMed)*, *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe.

Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną opatrunku Exufiber® Ag+ [redacted]. Reasumując, nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby kryteria włączenia określone schematem PICOS. Należy mieć na uwadze fakt, iż opatrunek Exufiber® Ag+ jest innowacyjnym wyrobem medycznym obecny na rynku od zaledwie około 3 lat, w związku z powyższym nieuwzględnienie w dostępnych obecnie przeglądach systematycznych danych dla Exufiber® Ag+ może wynikać z niniejszego faktu.

Wyniki wyszukiwania publikacji

Wyniki wyszukiwania: analiza technologii Hydrolock® (włókna poliwinydianu), w której wykonano opatrunek Exufiber® Ag+

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dowody naukowe, pozwalające na ocenę technologii opartej na ciasno splecionych włóknach alkoholu poliwinylowego (Hydrolock®), w której wykonany został opatrunek Exufiber® Ag+ i Exufiber®, jak również na porównanie technologii: Hydrolock® vs Hydrofiber® (opatrunek Aquacel), w oparciu o:

- Badanie RCT (*NCT 02921750*), w którym analizowano efektywność kliniczną opatrunku Exufiber® zaprojektowanego w technologii Hydrolock® vs Aquacel Ag Extra w technologii Hydrofiber® w populacji pacjentów z owrzodzeniami żyłnymi i mieszanymi (pochodzenia głównie żylnego) o wysięku od średniego do dużego [17];
- Wieloośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej Chadwick 2016, w którym analizowano efektywność kliniczną żelowego opatrunku włóknistego [Exufiber® (technologia Hydrolock®)] w leczeniu owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej [19];
- Poster konferencyjny Smet 2015, prezentującym wyniki wieloośrodkowego, marketingowego badania klinicznego oceniającego skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania żelującego pod wpływem wysięku opatrunku włóknistego wśród pacjentów z odleżynami [21];
- Poster konferencyjny Davies 2017, przedstawiający wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród klinicystów, którego celem jest pozyskanie opinii odnośnie co do cech/właściwości opatrunku wykonanego technologii Hydrolock® oraz ogólnego wrażenia, satysfakcji personelu medycznego z zastosowania ocenianego wyrobu medycznego w populacji pacjentów z owrzodzeniami goleni, odleżynami oraz zespołem stopy cukrzycowej [20].

Dodatkowo, przeanalizowano właściwości chłonne oraz retencyjne opatrunku Exufiber® Ag+ (technologia Hydrolock®) względem Aquacel Ag Extra (technologia Hydrofiber®) w oparciu o wyniki badań *in vitro*, przedstawionych w opracowaniu wtórnym Davies (data on file), udostępnionym przez Zleceniodawcę [22].

Wyniki wyszukiwania: analiza efektywności klinicznej Exufiber® Ag+ vs Aquacel Ag Extra (analiza główna)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, prospektywne badanie nierandomizowane, typu *open-label*: badanie Lev-Tov 2020 (NCT03249909). Wyniki powyższego badania zostały

opublikowane w postaci posterów konferencyjnych: *Lev-Tov 2018* [23] oraz *Lev-Tov 2020* [24] (brak pełnotekstowej publikacji). Odnaleziono również dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [25, 26].

Dodatkowo, w ramach oceny efektywności klinicznej porównywanych interwencji uwzględniono nieopublikowane materiały udostępnione przez Zleceniodawcę w postaci raportu CIR (*Clinical Investigation Report*) [27].

Badanie *Lev-Tov 2020* zostało zaprojektowane jako badanie *non-comparative*, w związku z czym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń statystycznych (parametrów EBM). Wyniki dotyczące efektywności klinicznej opatrunku Exufiber® Ag+ vs Aquacel Ag Extra przedstawiono w sposób opisowy.

Wyniki wyszukiwania: opatrunek Exufiber Ag+ w zapobieganiu tworzenia się biofilmu bakteryjnego (badania *in vivo*)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano badanie na modelu zwierzęcym (*in vivo*), którego wyniki zostały przedstawione w publikacji *Davies 2019* [33] oraz w posterze konferencyjnym *Gil 2017* [34].

Celem zidentyfikowanego badania na modelu zwierzęcym była ocena właściwości przeciwbiofilmowych żelującego opatrunku włóknistego (ang. *gelling fiber dressing*; GFD) zawierającego siarczan srebra czyli Exufiber® Ag+ w porównaniu z innymi opatrunkami, tj. GFD bez srebra (ang. *gelling fiber dressing coated with hydroxypropyl cellulose non-Ag*) oraz Aquacel Ag+ Extra (ang. *Hydrofiber® dressing with silver; HFD Ag+*), jak również grupą kontrolną (brak leczenia).

W oparciu o informacje otrzymane od Zleceniodawcy, opatrunek Exufiber® Ag+ jest opatrunkiem, który jako jedyny posiada badania na modelu zwierzęcym (*in vivo*).

Wyniki wyszukiwania: efektywność praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w medycznych bazach danych zidentyfikowano dowody naukowe z zakresu efektywności praktycznej (ang. *real-world data, RWD*), pozwalające wnioskować o efektywności klinicznej opatrunku Exufiber® Ag+ w docelowej populacji pacjentów.

Ocenę efektywności praktycznej opatrunku Exufiber® Ag+ przeprowadzono w oparciu o wyniki badania retrospektywnego (*data on file*), udostępnionego przez Zleceniodawcę w postaci dwóch raportów, tj. *RS EXU AG NH 2017-18_1* [40] i *RS EXU AG NH 2017-18_2* [41]. Populację badania stanowili pacjenci m. in. z owrzodzeniem w przebiegu stopy cukrzycowej, owrzodzeniem żylnym kończyn dolnych oraz odleżynami.

Ponadto, w niniejszym rozdziale, uwzględniono dane dotyczące efektywności praktycznej opatrunku Exufiber® Ag+ w oparciu o zidentyfikowane opisy przypadków (ang. *case study*).

Wyniki wyszukiwania: dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych incydentów medycznych oraz działań/zdarzeń niepożądanych w oparciu o instrukcję użytkownika (IFU) dla opatrunku Exufiber® Ag+.

Ocena bezpieczeństwa, obejmowała również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa opatrunku Exufiber® Ag+ na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA i WHO UMC.

Dodatkowo, w celu zidentyfikowania dodatkowych informacji odnośnie bezpieczeństwa opatrunku Exufiber® Ag+ przeszukano następujące bazy danych MAUDE, ECRI, DEAN oraz EUDAMED.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono również dane pochodzące z badania retrospektywnego dostępnego w postaci dwóch raportów: *RS EXU AG NH 2017-18_1* i *RS EXU AG NH 2017-18_2*. Niniejsze próby kliniczne, uwzględnione zostały również w rozdziale dotyczącym efektywności praktycznej (analiza danych z zakresu skuteczności klinicznej).

Wyniki analizy głównej

Ocena technologii Hydrolock® (włókna alkoholu poliwinylowego)

Ocena skuteczności, bezpieczeństwa, jak również satysfakcji klinicystów oraz pacjentów ze stosowania opatrunku Exufiber®, opracowanego w innowacyjnej technologii Hydrolock® wskazuje na:

Wyniki badania RCT (Exufiber®- technologia Hydrolock® vs Aquacel Extra – technologia Hydrofiber®) [17]

- Wyższą względem technologii (technologia Hydrofiber®) medianę procentowej redukcji powierzchni rany (50% vs 42%).
- Wyższą względem technologii (technologia Hydrofiber®) średnią procentową redukcję powierzchni rany; różnica średnich zmian w zakresie ocenianego punktu końcowego dla technologii Hydrolock® vs technologii Hydrofiber® wynosi -29,4% (95% CI: -63,5; 3,2). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie ($p=0,093$).
- Wyższą redukcję powierzchni rany wynoszącą $-4,64 \text{ cm}^2$ vs $-3,48 \text{ cm}^2$. Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,236$).
- Niższy względem technologii Hydrofiber® poziom bólu odczuwanego przez pacjentów w oparciu o skalę VAS, zarówno podczas oczyszczania ($p=0,75$), jak również usuwania opatrunku z rany ($p=0,834$). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych opatrunkiem Exufiber® w technologii Hydrolock®, nie wykazują jednak istotności statystycznej.
- Opatrunek Exufiber® w technologii Hydrolock® jest lepiej postrzegany przez klinicystów w porównaniu z Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) pod względem wszystkich ocenianych cech wyrobu (łatwość założenia oraz usunięcia, elastyczność opatrunku, zdolności dopasowania do rany, zdolność absorpcji oraz retencji wysięku, zdolność absorpcji krwi oraz zdolność do zatrzymywania krwi oraz zdewitalizowanych tkanek). Obliczony iloraz szans dotyczący ogólnego „bardzo dobrego” wrażenia klinicystów ze stosowania opatrunku w technologii Hydrolock® vs technologii Hydrofiber® wynosi 1,76 (95% CI: 1,05; 2,96) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych wyrobem Exufiber® w technologii Hydrolock® ($p=0,033$).
- Exufiber® opracowany w technologii Hydrolock® stanowi znacząco lepszą względem Aquacel Ag Extra (technologia Hydrofiber®) opcję terapeutyczną w zakresie następujących cech opatrunku: łatwość usunięcia z rany [OR=1,68 (95% CI: 1,01; 2,81); $p=0,047$], zdolność absorpcji wysięku [OR=2,01 (95% CI: 1,20; 3,37); $p=0,008$] oraz zdolność retencji wysięku [OR=1,95 (95% CI: 1,16; 3,28); $p=0,012$]. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść opatrunku Exufiber wykonanego w technologii Hydrolock®.
- W opinii klinicystów, opatrunek w technologii Hydrolock® jest lepszą względem technologii Hydrofiber® opcją terapeutyczną ponieważ nie przywiera zarówno do rany (44,2% vs 31,1%), jak również skóry wokół rany (72% vs 52,1%). Obliczone ilorazy szans dla niniejszych punktów końcowych wynoszą kolejno 1,78 (95% CI: 1,05; 3,00); $p=0,031$ oraz 2,39 (95% CI: 1,40 ;4,06); $p=0,001$. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść opatrunku Exufiber wykonanego w technologii Hydrolock®.
- Porównywane wyroby medyczne są zbliżone pod względem bezpieczeństwa. Obliczone ilorazy szans wystąpienia zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych nie są istotne statystycznie.

Wyniki badania jednoramiennego (Chadwick 2016): ocena technologii Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]

- Wśród pacjentów z owrzodzeniami i wysiękiem w przebiegu stopy cukrzycowej, stosujących opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) odnotowano znaczący wzrost odsetka pacjentów, u których obserwowano zdrową/nienaruszoną skórę wokół rany po zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej (66,7% vs 28,6%).
- Stosowanie opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) przez 12-tyg. skutkuje aż 61,9% redukcją odsetka pacjentów, u których odnotowano umiarkowany wysięk z rany po zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej (wartość wyjściowa: 85,7% pacjentów vs 23,8% pacjentów po zakończeniu leczenia).
- Po 12 tygodniach leczenia Exufiber® (technologia Hydrolock®) powierzchnia rany ulega 50% redukcji względem wartości wyjściowej. Odnotowana przez autorów publikacji redukcja jest istotna statystycznie ($p=0,0094$).
- Podczas całego analizowanego okresu obserwacji poziom odczuwanego przez pacjentów bólu był niski (ból odczuwało jedynie 5/21 pacjentów);
- Opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) nie sprzyjał rozwojowi drobnoustrojów w ranie *in situ* podczas całego okresu badania.
- Exufiber® (technologia Hydrolock®) jest wyrobem medycznym bardzo dobrze postrzeganym przez personel medyczny pod względem wszystkich ocenianych cech. 85% respondentów określiło opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) jako „bardzo dobry” pod względem wszystkich analizowanych właściwości (łatwość zastosowania, łatwość usunięcia, nieprzywieranie opatrunku do łożyska rany podczas usuwania, nieprzywieranie opatrunku do zdrowej skóry podczas usuwania opatrunku, elastyczność, dopasowanie do rany, zdolność absorpcji oraz retencji wysięku, zdolność absorpcji wysięku z martwicą rozplywną i krwią oraz ogólne wrażenia ze stosowania opatrunku).
- 94% spośród klinicystów określa opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) jako łatwy do założenia, 92,5% badanych uznaje niniejszy wyrób za łatwy do usunięcia, bardzo dobrze dopasowujący się do rany (87,9%), elastyczny (85%), nie przywierający do łożyska rany oraz skóry wokół rany (79,4%-86%) oraz posiadający bardzo dobre zdolności absorpcji oraz retencji wysięku (70,1%-72,9%), w tym wysięku o wysokim stopniu lepkości z martwicą rozplywną i krwią.
- Opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) jest bardzo dobrze postrzegany przez pacjentów z owrzodzeniami stopy cukrzycowej, niemal 90% pacjentów czuje się komfortowo podczas noszenia opatrunku, aż 89% pacjentów nie odczuwa niepokoju podczas wymiany opatrunku, 92,7% pacjentów nie odczuwa klucia oraz pieczenia podczas stosowania ocenianego wyrobu.
- Częstość występujących w badaniu zdarzeń niepożądanych (AE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) była niska i nie miała związku z zastosowanym opatrunkiem.

Wyniki badania marketingowego (Smet 2015): ocena technologii Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]

- Podczas 6-tyg. okresu leczenia wśród pacjentów z odleżynami obserwowano: średnią wyjściową redukcję powierzchni rany o 1,7cm² (4,8 cm² vs 3,1cm²) oraz wzrost odsetka pacjentów, u których wystąpiła epitelizacja oraz ziarninowanie rany oraz redukcja odsetka pacjentów z obecną martwicą.
- Zastosowanie opatrunku w technologii Hydrolock® pozwoliło na znaczącą redukcję odsetka pacjentów, u których obserwowano uszkodzenie skóry wokół rany w stopniu od umiarkowanego do poważnego (wyjściowo 46,7% pacjentów vs 13,3% po 6 tygodniach leczenia).
- Podczas 6-tygodniowego okresu leczenia odnotowano znaczącą redukcję w nasileniu bólu ocenianego wg skali VAS, zarówno przed, podczas oraz po zmianie opatrunku podczas kolejnych wizyt kontrolnych względem wartości wyjściowej (*baseline*).
- 92,9% respondentów uważa opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) za „bardzo dobry” pod względem łatwości usunięcia go z rany. Ogólne „bardzo dobre” lub „dobre” wrażenia ze stosowania ocenianego wyrobu deklaruje niemal 93% badaczy. 85,8% badaczy uważa Exufiber® (technologia Hydrolock®) za opatrunek posiadający „bardzo dobre” lub „dobre” właściwości absorbujące wysięk.

- Pacjenci określają opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) jako **komfortowy w użytkowaniu**, nieograniczający możliwości poruszania się pacjentów w trakcie stosowania.
- W opinii badaczy, zdolności absorpcji wysięku, jak również krwi przez opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) są „bardzo dobrze” lub „dobrze” oceniane przez odpowiednio 86% i 71% respondentów.
- Zdolność retencji wysięku w przypadku aż 93% badaczy została określona jako „bardzo dobra” lub „dobra”, natomiast zdolność do retencji krwi w przypadku 71% badaczy uczestniczących w badaniu określona została jako „bardzo dobra” lub „dobra”.

Analiza efektywności klinicznej Exufiber® Ag+ vs Aquacel Ag Extra

Wyniki badania *Lev-Tov 2020* [23, 24, 25, 26, 27]

- Opatrunek Exufiber® Ag+ jest dobrze tolerowany przez pacjentów oraz posiada potwierdzoną skuteczność w zakresie usuwania wysięku, łatwości stosowania i parametrów technicznych oraz doświadczenia pacjenta;

- Odsetki pacjentów, u których po 4-tygodniowym leczeniu rany przy zastosowaniu opatrunku Exufiber® Ag+, odnotowano poprawę stanu rany były zdecydowanie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej (80% vs 50%)

- Zarówno w przypadku grupy pacjentów, u których zastosowano opatrunek Exufiber® Ag+, jak i grupy kontrolnej z opatrunkiem Aquacel Ag Extra, po 4 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie długości oraz [] rany było **znamiennie statystycznie** względem wartości wyjściowych;
- W grupie chorych poddanych 4-tygodniowej terapii opatrunkiem Exufiber® Ag+ odnotowano **znamiennie statystycznie** zmniejszenie powierzchni rany względem początkowego pomiaru ($p < 0,0001$);

- W przypadku grupy kontrolnej po 4-tygodniowym okresie leczenia obserwowano jedynie niewielkie zmniejszenie martwicy rozplywnej (-0,833%);
- co wskazuje na wysoką skuteczność opatrunku w leczeniu ran i wspieranie procesów gojenia;
- Średnia liczba zmian opatrunku w ciągu 7 dni była zdecydowanie niższa w grupie pacjentów stosujących opatrunek Exufiber® Ag+ w porównaniu do grupy kontrolnej, u której zastosowano opatrunek Aquacel Ag Extra (1,36 vs 3,56);
- Łatwość stosowania i parametry techniczne zastosowanych opatrunków zostały ocenione w większości jako „bardzo dobre”;
- Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona między porównywanymi grupami.
- Częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych była bardzo niska w grupie pacjentów leczonych przy zastosowaniu opatrunku Exufiber® Ag+ oraz w grupie chorych poddanych terapii z zastosowaniem opatrunku Aquacel Ag Extra. Ponadto żadne z odnotowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało określone jako mające związek z zastosowanym leczeniem. A zatem pojawiające się w trakcie trwania badania ciężkie zdarzenia niepożądane mogły być związane np. z chorobą podstawową pacjenta bądź chorobami współistniejącymi;
- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących opatrunek Exufiber® Ag+ należały: ból ocenianej rany (5,13%), ból niezwiązany z ocenianą raną (2,56%), infekcja ocenianej rany (2,56%) oraz maceracja rany (2,56%). Należy podkreślić, iż wymienione zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem Exufiber® Ag+ mogą być efektem wsparcia procesów autooczyszczania rany. W przypadku grupy kontrolnej, u której zastosowano opatrunek Aquacel Ag Extra najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi były: zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (6,25%), infekcja ocenianej rany (6,25%) oraz zapalenie szpiku (6,25%).

Zapobieganie odtwarzania się biofilmu

Wyniki badania *in vivo* (Davies 2019) [33]

- Opatrunek Exufiber® Ag+ (zawierający siarczan srebra) jest skuteczną opcją terapeutyczną w zapobieganiu odtwarzania się bakterii *Pseudomonas aeruginosa* w strukturze biofilmu. Umożliwia on bowiem istotną statystycznie redukcję względem wartości wyjściowej liczby chorobotwórczych szczepów bakteryjnych *Pseudomonas aeruginosa*, zarówno po 3, 5, jak również po 7 dniach terapii.
- Podczas 7-dniowego okresu leczenia Exufiber® Ag+, ilość obserwowanych w strukturze biofilmu bakterii *P. aeruginosa* jest istotnie statystycznie niższa względem pozostałych opatrunków będących przedmiotem analizy (nieposiadających srebra: Exufiber®; GFD oraz posiadających inny rodzaj srebra: Aquacel Ag+Extra; HFD), jak również względem grupy kontrolnej, u której nie zastosowano leczenia ($p < 0,05$).

Wyniki badania *in vivo* (Gil 2017) [34]

- Zastosowanie opatrunku Exufiber® Ag+ istotnie statystycznie zapobiega namnażaniu się opornych na metycylinę bakterii *Staphylococcus aureus* (MRSA) zarówno po 3, jak również po 5 i po 7 dniach leczenia, względem wartości wyjściowej ($p < 0,05$).
- Exufiber® Ag+ jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną pod względem zapobiegania odtwarzania się biofilmu zawierającego oporne na metycylinę szczepy *Staphylococcus aureus* (MRSA), względem pozostałych opatrunków będących przedmiotem analizy (Exufiber®; GFD oraz Aquacel Ag+Extra; HFD), jak również względem grupy kontrolnej, u której nie zastosowano leczenia. Uzyskany wynik jest istotny statycznie korzystny dla opatrunku Exufiber® Ag+ ($p < 0,05$).

- Obecność bakteryjnych szczepów MRSA w przypadku opatrunku Exufiber® Ag+ w dniu 5 jest istotnie statystycznie niższa względem ilości MRSA obserwowanej w dniu 3 ($p < 0,05$). Ponadto, liczba obserwowanych MRSA w dniu 7 jest istotnie statystycznie niższa względem ilości MRSA obserwowanej w dniu 3 i 5 ($p < 0,05$).

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla wyrobu medycznego Exufiber® Ag+ w leczeniu m.in. pacjentów z owrzodzeniami stopy cukrzycowej, owrzodzeniem żylnym kończyn dolnych oraz odleżynami z wysiękiem od średniego do dużego wskazuje iż, jest on opatrunkiem dobrze tolerowanym oraz bezpiecznym dla pacjentów.

- ❖ Zgodnie z informacjami przedstawionymi w instrukcji użytkownika (IFU) [64], podmiot odpowiedzialny wskazuje m.in. na następujące środki ostrożności:
 - W przypadku oznak zakażenia klinicznego, należy skontaktować się z pracownikiem służby zdrowia. Opatrunek Exufiber® Ag+ nie zastępuje konieczności podjęcia ogólnego lub innego, odpowiedniego leczenia zakażeń.
 - Nie należy stosować opatrunku u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na srebro lub jakiegokolwiek inny składnik opatrunku.
 - Należy unikać zetknięcia opatrunku z elektrodami lub żelami przewodzącymi podczas pomiarów elektronicznych (np. EEG, EKG).
 - Exufiber® Ag+ może powodować przejściowe przebarwienia dna rany i otaczającej skóry.
 - Nie wykazano interakcji opatrunku Exufiber® Ag+ z płynami do oczyszczania innymi, niż woda i sól fizjologiczna oraz ze środkami wykorzystywanymi do leczenia zewnętrznego.
- ❖ Opatrunek Exufiber® Ag+ wykonany w technologii Hydrolock® to polimer alkoholu winylowego otrzymywanego z polioctanu winylu, pochodnej kwasu octowego. Posiada doskonałe właściwości emulgujące, adhezyjne i błonotwórcze, wysoką wytrzymałość oraz bardzo dużą elastyczność. Ze względu na powyższe właściwości oraz bezpieczeństwo stosowania, alkohol poliwinylowy znajduje szerokie zastosowanie w różnych obszarach medycyny, w tym w opracowaniu innowacyjnego opatrunku Exufiber® Ag+, w technologii Hydrolock®.
- ❖ W wyniku przeszukiwania stron agencji: EMA, FDA, URPLWMPB, MHRA oraz WHO Uppsala Monitoring Centre oraz baz danych MAUDE, ECRI, DEAN, EUDAMED nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących incydentów medycznych oraz zdarzeń/działañ niepożądanych dotyczących wyrobu Exufiber® Ag+.

Wyniki efektywności praktycznej

Wnioski końcowe

Opatrunek Exufiber® Ag+ stanowi nową generację opatrunków włóknistych. Posiada on bowiem gęsto splecione włókna alkoholu poliwinylowego (technologia Hydrolock®) pozwalające na zamknięcie wysięku w swojej strukturze, uniemożliwiając wycisnięcie i wydostanie się wysięku poza opatrunek. Gęsto splecione włókna alkoholu poliwinylowego zachowują spójność i strukturę, umożliwiając wyjęcie opatrunku z rany głębokiej, wąskich przetok, kieszeni w jednym kawałku. Innowacyjna technologia Hydrolock® umożliwia przekazywanie wysięku z rany głębokiej do opatrunku znajdującego się na powłokach skórnych, co umożliwia skuteczne zarządzanie wysiękiem i zapobiega jego gromadzeniu w ranie głębokiej. Opatrunek Exufiber® Ag+ jako jedyny posiada badania *in vivo* na modelu zwierzęcym, potwierdzające jego działania przeciwbiofilmowe. Zawartość siarczynu srebra, jako najlepszego nośnika kationów srebra, który nie wymaga aktywacji [36], skutecznie zapobiega namnażaniu się drobnoustrojów oraz odtwarzaniu się biofilmu dwóch najgroźniejszych patogenów ran takich *Pseudomonas aeruginosa* oraz opornych na metycylinę bakterii *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Zalety innowacyjnej „myśli technologicznej” Hydrolock, w której opracowano opatrunek Exufiber® Ag+ względem technologii Hydrofiber® znajdują swoje potwierdzenie m. in. w wynikach badania RCT, przeprowadzonego wśród pacjentów z owrzodzeniami żyłnymi i mieszanymi o wysięku od średniego do dużego. Opatrunek w technologii Hydrolock® jest skuteczniejszą względem technologii Hydrofiber® opcją terapeutyczną pod względem redukcji rozmiaru rany, bólu odczuwanego podczas usuwania opatrunku oraz satysfakcji klinicystów ze stosowania opatrunku, w szczególności pod względem następujących cech: zdolność absorpcji oraz retencji wysięku, łatwości usunięcia opatrunku z rany oraz nieprzywieranie opatrunku do łożyska rany oraz skóry wokół rany.

Wyniki badań klinicznych jednoznacznie wskazują, iż opatrunek Exufiber Ag+® w technologii Hydrolock® stanowi skuteczną opcję terapeutyczną pozwalającą na redukcję rozmiaru rany oraz bólu odczuwanego podczas aplikacji oraz usuwania opatrunku. Jest wyrobem mającym znaczący wpływ na poprawę stanu skóry wokół rany oraz redukcję wysięku. Zarówno klinicyści jak również pacjenci bardzo dobrze postrzegają opatrunek w technologii Hydrolock® pod względem wszystkich ocenianych cech wyrobu, takich jak m.in. łatwość założenia oraz usunięcia (nie rozrywa się), bardzo dobrze dopasowuje się do rany, komfortowy w użytkowaniu (brak objawów klucia oraz pieczenia), nie przywiera do rany oraz skóry wokół rany, posiada bardzo dobre zdolności do absorpcji oraz retencji wysięku. Ponad 89% klinicystów uczestniczących w badaniu

kwestionariuszowym zadeklarowało użycie niniejszego wyrobu medycznego w przyszłości, natomiast ponad 85% respondentów stwierdziło, iż będą rekomendować zastosowanie opatrunków Exufiber® w technologii Hydrolock® innym klinicytom. Opatrunek w technologii Hydrolock® jest skuteczną oraz bezpieczną opcją terapeutyczną, częstość występujących zdarzeń niepożądanych była niska i nie miała związku z zastosowanym leczeniem. Przedstawione przez Zeceniodawcę case study wskazuje na skuteczne wyleczenie ran głębokich w czasie krótszym niż „dotychczasowe leczenie”.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA, ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

(I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. wyrobu medycznego z określeniem mechanizmu działania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
(C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. wyrobu medycznego, który w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię – tzw. „aktualnej praktyki”);
(O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
(S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianych technologii (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku identyfikacji prób klinicznych zaprojektowanych w metodologii uniemożliwiającej przeprowadzenie kalkulacji statystycznych lub w sytuacji braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [4].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej opatrunku z włókien poliwinylanu z siarczanem srebra, tj. Exufiber[®] Ag+, stosowanego w leczeniu ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. ran przewlekłych) z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Mölnlycke Health Care Polska*.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Interwencja	<p>Opatrunek Exufiber® Ag+</p> <p>Opatrunek z ciasno splecionych włókien poliwinylanu (ang. PVA) z siarczanem srebra (opracowany w technologii Hydrolock®).</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Komparatory	<p>Opatrunek Aquacel Ag Extra</p> <p>Opatrunek z włókien karboksymetylocelulozy sodowej, zawierających srebro jonowe (1,2%) (opracowany w technologii Hydrofiber®).</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakter wysięku i jego ilość; • Ocena stanu rany oraz skóry wokół rany; • Ocena rozmiaru rany; • Rodzaj tkanki w łożysku rany • Zmniejszenie obszaru rany; • Częstotliwość zmian opatrunku pomiędzy wizytami; • Zmiana opatrunku pierwotnego z powodu przeciekania; • Zastosowanie kompresji; • Łatwość stosowania i parametry techniczne opatrunku; • Satysfakcja pacjenta ze stosowania opatrunku (wygoda, dopasowanie i akceptowalność opatrunków przez pacjenta); <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane; • Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane; • Poszczególne zdarzenia niepożądane. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Typ badań	<p>Analiza główna efektywności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwotne badania z randomizacją (RCT); ▪ W przypadku braku badań RCT, włączeniu do przeglądu podlegały badania o możliwie najwyższej wiarygodności uwzględniające wyniki dla Exufiber® Ag+ oraz Aquacel Ag Extra. <p>Ocena technologii Hydrolock®, w której opracowano opatrunek Exufiber® Ag+, jak również Exufiber®:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania RCT, ▪ Badania o niższym poziomie wiarygodności, kluczowe z perspektywy analizowanego problemu decyzyjnego (tj. badania jednoramienne, marketingowe, badania 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>kwestionariuszowe, badania <i>in vitro</i>).</p> <hr/> <p>Ocena biofilmu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania na modelu zwierzęcym (<i>in vivo</i>) uwzględniające wyniki dla opatrunku Exufiber® Ag+ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania <i>in vitro</i>
	<p>Analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne; ▪ opisy przypadków; ▪ profil bezpieczeństwa w oparciu o specyfikacje wyrobu medycznego ▪ inne kluczowe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianego opatrunku (ocena bezpieczeństwa PVA, jako składowej opatrunku Exufiber® Ag+); ▪ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMPB, EMA, FDA, FDA, WHO-UMC i MHRA, bazy danych: MAUDE, ECRI, DEAN, EUDAMED. 	<p>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.</p>
	<p>Przegląd badań wtórnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przeglądy systematyczne, metaanalizy spełniające kryteria PICOC(S) co najmniej w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji. 	<p>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.</p>
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej, badania/ dane nieopublikowane (<i>data on file</i>), poster-y konferencyjne. 	<p>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.</p>

Dane z zakresu efektywności klinicznej dla Exufiber® Ag+ niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów:

- Ocena technologii Hydrolock® – dane z badań RCT, innych źródeł o niższym poziomie wiarygodności istotnych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego;
- Ocena biofilmu – dane z badań na modelach zwierzęcych - *in vivo*, uwzględniające wyniki dla opatrunku Exufiber® Ag+;
- Efektywność praktyczna Exufiber® Ag+ - dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy, opisy przypadków (jeśli są dostępne).
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa na podstawie dokumentacji dla wyrobu Exufiber® Ag+, w tym ocena bezpieczeństwa PVA (alkohol poliwinylowy), jako składowej ocenianego wyrobu medycznego;

- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC i MHRA;
- Dane z baz danych MAUDE, ECRI, DEAN, EUDAMED;
- Dane pochodzące z dodatkowych badań (randomizowanych lub nierandomizowanych) zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania opatrunku Exufiber Ag+ - jeśli będą dostępne;
- Przegląd badań wtórnych - opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji – jeśli dostępne;

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem wyrobu.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano wyrób medyczny Exufiber® Ag+ w terapii ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE przez *PubMed*;
 - EMBASE;
 - *Cochrane Library* – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*.

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach MEDLINE (przez *PubMed*), EMBASE oraz *Cochrane Library* zamieszczono w załączniku.

Wyszukiwanie badań wtórnych w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 04-05.05.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków () którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- b) rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.
 - www.who.int/ictrp/en

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków () a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Wyszukiwanie badań pierwotnych w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy: 04-05.05.2021 roku. Wyszukiwanie w rejestrach badań klinicznych przeprowadzono w dniu 05.07.2021 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej () na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [4].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (Exufiber® Ag+, opatrunek z włókien poliwinylanu z siarczanem srebra) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu. Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „Exufiber® Ag OR Exufiber® OR silver containing wound dressing OR gelling fibre dressing OR silver wound dressing OR polyvinylalcohol (PVA) fibres”.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. Clinicaltrials.gov oraz Clinicaltrialsregister.eu odnaleziono odpowiednio 125 i 0 rekordów.

Jedynym badaniem spełniającym predefiniowane kryteria PICOS była próba NCT03249909 (uwzględniona w głównej części niniejszego dokumentu).

Zidentyfikowano również badanie NCT04839523 o statusie *recruiting*, jednakże nie spełniało one kryterium włączenia do niniejszej analizy z powodu nieadekwatnej populacji (pacjenci z oparzeniami częściowej grubości).

Dane dotyczące niniejszej próby przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Badanie odnalezione w ramach rejestru badań klinicznych

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT03249909	Prospektywne badanie nierandomizowane bez zasłepienia (open-label) Completed	Dorośli pacjenci z ranami z wysiękiem od średniego do dużego (N=109)	Opatrunki: Exufiber® Ag+, Exufiber® oraz Aquacel Ag Extra	Badanie Lev-Tov 2020 (badanie opublikowane w postaci posteru konferencyjnego), włączone do analizy głównej raportu
* https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03249909?term=Exufiber*&draw=2&rank=3				

Data wyszukiwania: 05.07.2021 r.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka wyrobu medycznego;
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji.
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [2], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;

- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [6]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę *Newcastle - Ottawa Scale (NOS)* [12] – narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych. Dodatkowo wykorzystano skalę *AMSTAR 2* (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych – jeśli będą dostępne [7].

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);

- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

W sytuacji gdzie było to możliwe, biorąc pod uwagę metodologię badań, sposób przedstawienia danych, jak również zgodnie z wytycznymi HTA, wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 5, 8, 9].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę *Mantela-Haenszla* [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.8. Zestawienie danych

W przypadku badania klinicznego zaprojektowanego w metodologii uniemożliwiającej przeprowadzenie obliczeń statystycznych, pozwalających na wiarygodne wnioskowanie o efektywności klinicznej porównywanych wyrobów, zdecydowano się na jakościowe zestawienie danych, pochodzących bezpośrednio z ocenianego badania klinicznego.

2. PODEJŚCIE DO ANALIZY KLINICZNEJ

Opatrunek będący przedmiotem analizy tj. Exufiber® Ag+ (ale również opatrunek Exufiber® nie zawierający srebra), został opracowany w innowacyjnej technologii Hydrolock® (mechanicznie wzmocnione, ciasno splecione włókna alkoholu poliwinylowego, które w kontakcie z płynem tworzą żelową, zwartą strukturę w której zatrzymywany jest wysięk).

Biorąc po uwagę cechy opatrunku, wynikające z zastosowania innowacyjnej „myśli technologicznej” (Hydrolock®), umożliwienie pacjentom dostępu do opatrunku Exufiber® Ag+ może przyczynić się do skuteczniejszego leczenia ran przewlekłych oraz głębokich z cechami infekcji, co przekłada się bezpośrednio na poprawę jakości życia pacjentów, satysfakcję personelu medycznego z dostępu do opatrunku łatwego do aplikacji oraz usunięcia z rany, jak również na redukcję społecznych kosztów obciążenia chorobą.

W związku z powyższym, w pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę skuteczności, bezpieczeństwa, jak również satysfakcji klinicystów oraz pacjentów ze stosowania jedynego dostępnego na rynku opatrunku w technologii Hydrolock®. Niniejsza ocena przeprowadzona została w oparciu o zidentyfikowane w ramach wyszukiwania dowody naukowe, jak również materiały udostępnione przez Zleceniodawcę. W ramach rozdziału dotyczącego oceny technologii Hydrolock®, włączeniu do analizy podlegały dowody naukowe dotyczące zarówno opatrunku Exufiber® Ag+, jak również Exufiber® bez srebra gdyż oba wyroby medyczne opracowano w technologii Hydrolock®.

Następnie, w ramach analizy głównej uwzględniono zidentyfikowane w ramach systematycznego przeglądu literatury badanie Lev-Tov 2020 (NCT03249909). W niniejszym badaniu przedstawiono wyniki efektywności klinicznej opatrunku Exufiber® Ag+ oraz Aquacel Ag Extra.

W ramach kolejnych części analizy oceniono efektywność praktyczną opatrunku Exufiber® Ag+ w oparciu o:

- dane pochodzące z codziennej praktyki klinicznej czyli analizę przypadków (*case study*)
- wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego dostępnego w postaci dwóch raportów (RWE).

Ponadto, przeprowadzono analizę właściwości opatrunku Exufiber® Ag+ w zapobieganiu tworzenia się biofilmu (badania na modelu zwierzęcym), jak również dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa opatrunku Exufiber® Ag+.

3. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*),
- MEDLINE przez *Pubmed*,
- *EMBASE*.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 04 a 05.05.2021r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Należy mieć na uwadze fakt, iż opatrunek Exufiber® Ag+ jest innowacyjnym wyrobem medycznym obecnym na rynku od około 3 lat, w związku z powyższym nieuwzględnienie w dostępnych obecnie przeglądach systematycznych danych dla Exufiber® Ag+ może wynikać z niniejszego faktu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

4. ANALIZA TECHNOLOGII HYDROLOCK® (WŁÓKNA POLIWINYLANU) W KTÓREJ OPRACOWANO OPATRUNEK EXUFIBER®

4.1. Cel

Celem niniejszego rozdziału jest ocena skuteczności, bezpieczeństwa, jak również satysfakcji klinicystów oraz pacjentów ze stosowania opatrunku Exufiber®, opracowanego w innowacyjnej technologii Hydrolock®. Hydrolock® jest technologią w której zastosowano mechanicznie wzmocnione, ciasno splecione włókna alkoholu poliwinylowego, które w kontakcie z płynem tworzą żelową, zwartą strukturę w której zatrzymywany jest wysięk.

W ramach rozdziału dotyczącego oceny technologii Hydrolock®, włączeniu do analizy podlegały dowody naukowe dotyczące zarówno opatrunku Exufiber® Ag+, jak również Exufiber® bez srebra, gdyż oba wyroby medyczne opracowano w tej samej technologii Hydrolock®.

Charakterystykę technologii wykorzystującej właściwości alkoholu poliwinylowego (ang. *polyvinyl alcohol*; PVA) przedstawiono w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa oraz Analizie Problemu Decyzyjnego dla opatrunku Exufiber® Ag+ [15].

4.2. Wyniki wyszukiwania

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania publikacji zidentyfikowano następujące dowody naukowe, pozwalające na ocenę technologii opartej na ciasno splecionych włóknach alkoholu poliwinylowego (technologia Hydrolock®), w której wykonany został opatrunek Exufiber® oraz Exufiber® Ag+:

- Randomizowane badanie kliniczne (RCT), w którym analizowano efektywność kliniczną opatrunku Exufiber® zaprojektowanego w technologii Hydrolock® vs Aquacel Extra w technologii Hydrofiber® wśród pacjentów z owrzodzeniami żylnymi i mieszanymi (pochodzenia głównie żylnego) o wysięku od średniego do dużego [17];
- Wieloośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej Chadwick 2016, w którym analizowano efektywność kliniczną żelowego opatrunku włóknistego (Exufiber®, technologia Hydrolock®) w leczeniu owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej [19];
- Poster konferencyjny Smet 2015, prezentującym wyniki wieloośrodkowego, marketingowego badania klinicznego oceniającego skuteczność oraz bezpieczeństwa stosowania żelowego opatrunku włóknistego wśród pacjentów z odleżynami [21];
- Poster konferencyjny Davies 2017, przedstawiający wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród klinicystów, którego celem jest pozyskanie opinii odnośnie co do cech/właściwości opatrunku wykonanego w technologii Hydrolock® oraz ogólnego wrażenia, satysfakcji personelu medycznego z zastosowania ocenianego wyrobu medycznego w populacji pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych, odleżynami oraz zespołem stopy cukrzycowej [20].

W ramach oceny technologii Hydrolock® uwzględniono kluczowe informacje odnośnie metodyki badań, analizowanych populacji, ocenianych wyrobów, jak również istotnych punktów końcowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego oraz analizowanej technologii.


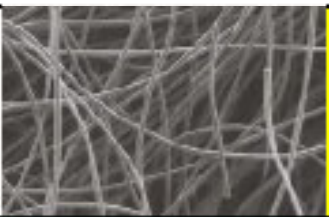
Dodatkowo, przeprowadzono ocenę właściwości chłonnych oraz retencyjnych opatrunku Exufiber® Ag+ Hydrolock® względem Aquacel Ag Extra (technologia Hydrofiber®) w oparciu o materiały nieopublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę (*data on file*) [22].

4.3. Porównanie technologii Hydrolock® vs technologia Hydrofiber®

Celem niniejszego rozdziału jest porównanie oraz ocena dwóch różnych technologii, w których wykonane zostały opatrunki, będące przedmiotem analizy w raporcie HTA, tj. Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®). Ocenie poddano wielkość wpływu zastosowanej „myśli technologicznej” na efektywność terapii, satysfakcję i ogólne wrażenia oraz poziom satysfakcji klinicystów i pacjentów w związku ze stosowaniem porównywanych opatrunków wśród pacjentów z ranami przewlekłymi, ubytkiem tkankowym oraz cechami infekcji z wysiękiem od średniego do dużego.

Kluczowe informacje dotyczące cech różnicujących technologie, w których wykonane zostały porównywane opatrunki (technologie: Hydrolock® vs Hydrofiber®) zestawiono w tabeli.

Tabela 3. Główne cechy różnicujące Exufiber® (technologia HYDROLOCK®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [15]

Technologia Hydrolock® (zwarła struktura, włókna poliwinylanu; PVA)	Technologia Hydrofiber® (włókna karboksymetylocelulozy sodowej) ^a
Gęsto splecione włókna alkoholu poliwinylowego * Zamyka wysięk w strukturze opatrunku poprzez zamianę z spójną żelową strukturą, co uniemożliwia wydostanie się wysięku nawet pod wpływem ucisku/wyciśnięcia (retencja potwierdzona <i>in vitro</i> jest o 23% wyższa). * Jednolita, wytrzymała struktura opatrunku: zapobiega pozostawieniu ciał obcych w ranie, przetoce.	Struktura o niskim poziomie upakowania przekłada się na strukturę opatrunku i jego chłonność: * Celuloza wykazuje się słabą absorpcją i retencją – wypuszcza wysięk * Trudny do usunięcia z ran głębokich – uwodniona postać żelu rozrywa się i pozostaje w tkance
* Zwarta żelowa struktura wypełniająca łożysko rany przekazuje wysięk do opatrunku wierzchniego, odprowadzając skutecznie ciągle produkowany wysięk. * Wspiera autooczyszczanie rany oraz demarkację zdewitalizowanych tkanek	* Zmienia się w „kisiel” który jest w ranie (pływa w ranie) * Brudzi ranę, zostawia kisielowatą strukturę i kłaczkę
Struktura włókien PVA w opatunku Exufiber® → 	Struktura włókien opatrunku Aquacel® → 
PVA- alkohol poliwinylowy (ang. polyvinyl alcohol)	^a Opatrunek Aquacel Extra zawiera dodatkowe przeszycia względem Aquacel, mające na celu wzmocnienie struktury opatrunku, przez co zmniejsza ryzyko jego rozrywania np. podczas usuwania z rany

4.3.1. Badanie RCT - NCT 02921750

4.3.1.1. Charakterystyka badania RCT

Wyniki wyszukiwania/metodyka

W wyniku systematycznego wyszukiwania publikacji, zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia NCT 02921750 (*data on file*) [17].

Wyniki niniejszej próby klinicznej zostały przedstawione w rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov* [17].

W badaniu NCT 02921750 analizowano efektywność kliniczną opatrunku Exufiber® zaprojektowanego w technologii Hydrolock® w porównaniu z opatrunkiem Aquacel Extra wykonanego w technologii Hydrofiber®. Oba opatrunki stosowano wśród pacjentów w owrzodzeniach żylnymi i mieszanymi (pochodzenia głównie żylnego) o wysięku od średniego do dużego.

Pod względem metodologicznym badanie *NCT02921750* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (wieloośrodkowa, poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z przeprowadzoną randomizacją – podtyp IIa wg wytycznych HTA).

Po oczyszczeniu/opracowaniu rany zastosowano centralny system randomizacji z wykorzystaniem systemu elektronicznego. Przeprowadzono stratyfikację pacjentów ze względu na: 1) długość rany (6-12, >12m), 2) powierzchnię rany (<10 cm² i ≥10cm²), 3) ABPI (0,7-0,9 i >0,9) i 4) obecność kompresji w momencie włączenia do badania (Tak vs Nie).

Łącznie 248 pacjentów poddano procesowi randomizacji w stosunku 1:1:

- Grupa Exufiber® (technologia Hydrolock®) (N=124);
- Grupa Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) (N=124).

Główne kryteria kwalifikacji pacjentów do badania *NCT02921750*

Kryteria włączenia pacjentów do badania były następujące:

- Pacjenci z owrzodzeniem żylnym i mieszanym o wysięku od średniego do dużego (który stanowi uzasadnienie do zastosowania opatrunku chłonnego);
- Kobiety i mężczyźni ≥ 18 roku życia;
- $0,7 \leq \text{ABPI}$ (index ciśnienia kostkowo-barkowego) < 1,3;
- Obecność owrzodzeń od 6 tygodni do 60 miesięcy;
- Powierzchnia owrzodzenia wynosząca od 3 do 100 cm²;
- Owrzodzenie „główne” w odległości co najmniej 3 cm od jakiegokolwiek innej rany;
- Zgoda pacjenta na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia obejmowały m.in.:

- Potwierdzoną alergię/nadwrażliwość na opatrunki;
- Ciążę lub karmienie piersią;
- Rany obwodowe (możliwe do zobrazowania/uchwycenia w ramach jednego zdjęcia);
- Pacjenci uczestniczący w innych badaniach klinicznych oceniających opatrunki w ciągu ostatnich 30 dni;
- Pacjenci z ogólnoustrojową infekcją, niekontrolowaną za pomocą stosowanej antybiotykoterapii;
- Infekcja rany w opinii badacza (ciepło, ból, obrzęk, zaczerwienienie lub ropna wydzielina);
- Rany pokryte czarną martwicą;
- Rany suche;
- Stosowana obecnie radioterapia, chemioterapia, immunosupresanty lub wysokie dawki doustnych kortykosteroidów;
- Zakrzepica żył głębokich w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do udziału w badaniu;
- Naruszenie protokołu badania.

Zastosowane wyroby medyczne [Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)]

Przedmiot oceny stanowiły opatrunki o wymiarach 10×10 cm. Wizyty kontrolne zaplanowano wyjściowo, następnie po 1, 2, 3, 4 tygodniu leczenia oraz w 6 tygodniu (po zakończeniu leczenia). Zmiany opatrunku pomiędzy wizytami były dozwolone, jeśli opatrunek był już wysycony i wymagał wymiany. Podczas każdej zmiany opatrunku (dozwolona zmiana opatrunku w domu pacjenta), rana została oczyszczona wyłącznie przy użyciu soli fizjologicznej lub ciepłej wody (lub roztworu do płukania Actimaris) oraz poddana ocenie.

Okres obserwacji wynosił 6 tygodni (skuteczność kliniczna) oraz do 24 tygodni w przypadku punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Punkty końcowe poddane ocenie

W badaniu *NCT 02921750* pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było procentowe zmniejszenie powierzchni rany.

W ocenie drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono także: 1) zmniejszenie powierzchni rany (cm²), 2) ból podczas oczyszczania rany, 3) ból podczas usuwania opatrunku, 4) satysfakcja klinicystów ze zastosowania opatrunku, 5) nieprzywieranie opatrunku do łożyska rany oraz skóry wokół rany, 6) bezpieczeństwo wyrobu [zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) oraz zdarzenia niepożądane ogółem (AE) z wyłączeniem SAE].

Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *NCT 02921750*, włączonego do analizy technologii Hydrolock® przedstawiona w formie tabelarycznej znajduje się w załączniku niniejszej analizy.

4.3.1.2. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej technologii: Hydrolock® vs Hydrofiber® została przeprowadzona z uwzględnieniem, istotnych klinicznie punktów końcowych w zakresie analizowanego obszaru terapeutycznego, tj.

- ✓ Procentowe zmniejszenie powierzchni rany;
- ✓ Zmniejszenie powierzchni rany wyrażone w cm²;
- ✓ Ból podczas oczyszczania rany;
- ✓ Ból podczas usuwania opatrunku;
- ✓ Satysfakcja lekarzy ze stosowania opatrunku (uwzględniająca ogólne wrażenia ze stosowania wyrobu, łatwość założenia/usunięcia opatrunku, elastyczność, zdolność retencji i absorpcji wysięku, zdolność dopasowania do rany, zdolność absorpcji krwi oraz zdolność do zatrzymywania krwi oraz zdewitalizowanych tkanek);
- ✓ Nieprzywieranie opatrunku do rany oraz skóry wokół rany.

4.3.1.2.1. Procentowe zmniejszenie powierzchni rany

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *NCT 02921750* było procentowe zmniejszenia powierzchni rany, po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej. Pomiary powierzchni rany z wykorzystaniem zwalidowanego systemu *PictZar*, na podstawie zdjęć opracowanej rany wykonywano wyjściowo oraz w 4 i 6 tygodniu obserwacji (lub na wizycie końcowej, jeśli rana została wyleczona wcześniej).

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Zmiana powierzchni rany (%): Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]

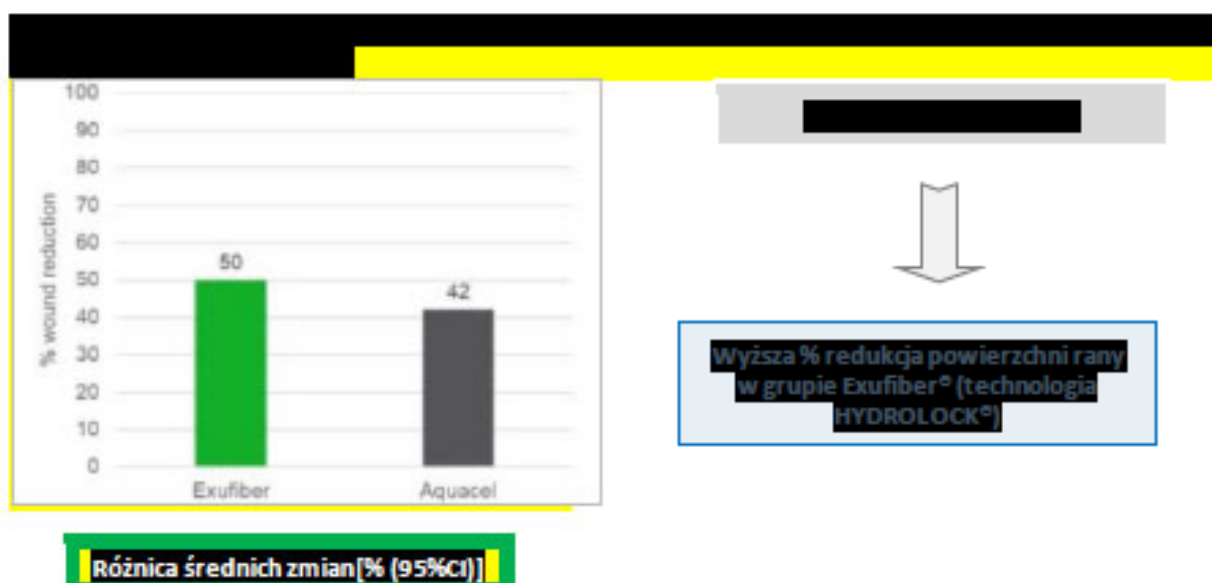
Badanie	Interwencja	N	Mediana % zmiany względem wartości wyjściowej [zakres]*	Różnica średnich zmian % [95% CI]*	p [^]
NCT 02921750	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	100	-49,7 (-100; 191,2)	-29,4 (-63,5; 3,2)	0,093
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	107	-42,4 (-100; 1538,4)		

*Wartości raportowane przez autorów badania

Wśród pacjentów, u których zastosowano opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) obserwowano wyższą w porównaniu do Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®), wyrażoną w postaci mediany procentową redukcję powierzchni rany (niemal 50% vs 42%). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów stosujących opatrunek w technologii Exufiber® (technologia Hydrolock®).

Obliczona przez autorów badania NCT 02921750 różnica średnich zmian w procentowej redukcji powierzchni rany pomiędzy Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) wynosi -29,4% (95% CI: -63,5; 3,2). Wynik jest korzystny dla pacjentów stosujących opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®), nie wykazuje jednak istotności statystycznej (p=0,093). Hipoteza *non inferiority* zdefiniowana w badaniu poprzez średnią wartość dolnej granicy przedziału ufności wynoszącą powyżej 12% została potwierdzona.

Wyniki dla punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.



4.3.1.2.2. Zmniejszenie powierzchni rany (cm²)

Dane dla punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Zmiana powierzchni rany (cm²): Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej [SD]*	Różnica średnich zmian [95% CI]^	p^
NCT02921750	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	-4,64 (7,73)	-1,16 (-3,08; 0,76)	0,236
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	-3,48 (7,59)		

*Wartości raportowane przez autorów badania; ^Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych Exufiber® w technologii Hydrolock® odnotowano wyższą względem Aquacel Extra w technologii (technologia Hydrofiber®) redukcję powierzchni rany wynoszącą -4,64 cm² vs -3,48 cm². Obliczona dla niniejszego punktu końcowego różnica średnich zmian nie jest statystycznie istotna (p= 0,236).

4.3.1.2.3. Ból podczas oczyszczania rany

W badaniu NCT02921750 analizowano poziom bólu odczuwanego przez pacjentów podczas oczyszczania rany, w oparciu o wizualno-analogową skalę VAS (ang. *Visual Analogue Scale*).

Interpretacja wyników w skali VAS jest następująca: 0=brak bólu, natomiast 100=ból niemożliwy do wytrzymania.

Tabela 6. Ból podczas oczyszczania rany: Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, pkt. [SD]*	Różnica średnich zmian [95% CI]^	p^
NCT02921750	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	25,8 (27,2)	-1,10 (-7,87; 5,67)	0,75
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	26,9 (29,0)		

*Wartości raportowane przez autorów badania; ^Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych Exufiber® (technologia Hydrolock®) poziom odczuwanego bólu podczas oczyszczania rany był niższy, względem pacjentów stosujących Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®). Obliczona różnica średnich zmian wynosi -1,10 (95% CI: -7,87; 5,67). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów stosujących Exufiber® (technologia Hydrolock®), nie wykazuje jednak poziomu istotności statystycznej (p= 0,75). Należy wnioskować, iż ze względu na cechy opatrunku wykonanego w technologii Hydrolock® każde kolejne oczyszczanie rany będzie zajmować mniej czasu oraz będzie mniej traumatyczne dla tkanek oraz psychiki pacjenta. Zwarta struktura włókien alkoholu poliwinylowego ułatwia jego usunięcie z rany w jednym kawałku zapobiegając pozostawianiu ciał obcych w ranie, zmniejszając tym samym ból odczuwany przez pacjenta. Jest to aspekt wpływający na poprawę jakości życia pacjentów i ich kondycję psychiczną.

4.3.1.2.4. Ból podczas usuwania opatrunku

W badaniu NCT02921750 analizowano poziom bólu odczuwanego przez pacjentów podczas usuwania opatrunku w oparciu o wizualno-analogową skalę VAS (ang. *Visual Analogue Scale*).

Interpretacja wyników w skali VAS jest następująca: 0= brak bólu, natomiast 100=ból niemożliwy do wytrzymania.

Tabela 7. Ból podczas usuwania opatrunku: Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, pkt. [SD]^	Różnica średnich zmian [95% CI]^	p^
NCT02921750	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	16,3 (22,0)	-0,60 (-6,21; 5,01)	0,834
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	16,9 (22,8)		

*Wartości raportowane przez autorów badania; ^Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych Exufiber® (technologia Hydrolock®) poziom odczuwanego bólu podczas usuwania opatrunku był niższy względem pacjentów stosujących Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®). Wynik jest korzystny dla wyrobu Exufiber® (technologia Hydrolock®) (p=0,834).

4.3.1.2.5. Satysfakcja lekarzy ze stosowania opatrunku

Autorzy badania NCT 02921750 analizowali opinię klinicystów w związku z zastosowaniem opatrunków opracowanych w dwóch różnych technologiach (Hydrolock® vs Hydrofiber®) w populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi mieszanymi (pochodzenia głównie żylnego) o wysięku od średniego do dużego.

Punkt końcowy zdefiniowano jako odsetek opinii lekarzy (%), którzy oceniali każdy z opatrunków jako „bardzo dobry” pod względem analizowanych cech wyrobu. Ocenie poddano ogólne wrażenia z zastosowania opatrunku, łatwość założenia oraz usunięcia, elastyczność opatrunku, zdolności dopasowania do rany, zdolność absorpcji oraz retencji wysięku, zdolność absorpcji krwi oraz zdolność do zatrzymywania krwi oraz zdewitalizowanych tkanek.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Satisfakcja klinicystów ze stosowania opatrunku: Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]

„Bardzo dobre” cechy opatrunku w opinii klinicystów	Interwencja	N	n [^] (%) ^a	OR (95% CI), p [^]	NNT (95% CI) ^a
Ogólne wrażenia ze stosowania opatrunku	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	56 (46,0)	1,76 (1,05; 2,96); p=0,033	8 (4; 87)
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	40 (32,5)		
Opatrunek łatwy do założenia	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	71 (58,4)	1,02 (0,61; 1,69); p=0,940	-
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	71 (57,5)		
Opatrunek łatwy do usunięcia	Exufiber® (technologia Hydroloc)	122	59 (48,7)	1,68 (1,01; 2,81); p=0,047	8 (5; 420)
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	44 (35,9)		
Elastyczność opatrunku	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	59 (48,0)	1,37 (0,82; 2,27); p=0,225	-
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	50 (40,8)		
Dopasowanie do rany	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	49 (39,9)	1,16 (0,69; 1,95); p=0,565	-
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	45 (36,2)		
Zdolność absorpcji wysięku	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	60 (49,2)	2,01 (1,20; 3,37); p= 0,008	7 (4; 23)
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	40 (32,3)		
Zdolność retencji wysięku	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	58 (47,8)	1,95 (1,16; 3,28) p=0,012	7 (4;28)
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	39 (31,7)		
Zdolność do absorpcji krwi	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	47 (38,4)	1,30 (0,77; 2,20); p=0,327	-
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	40 (32,5)		
Zdolność do zatrzymywania krwi i zdewitalizowanych tkanek	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	44 (36,3)	1,42 (0,83; 2,43)	-
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	35 (28,1)		

*Wartości raportowane przez autorów badania; ^Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Opatrunek Exufiber® opracowany w technologii Hydrolock® jest lepiej postrzegany przez klinicystów względem opatrunku Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) w zakresie wszystkich analizowanych cech opatrunku (łatwość założenia oraz usunięcia, elastyczność opatrunku, zdolności dopasowania do rany, zdolność absorpcji oraz retencji wysięku, zdolność absorpcji krwi oraz zdolność do zatrzymywania krwi oraz zdewitalizowanych tkanek) oraz ogólnego wrażenia z zastosowania wyrobu (46% vs 32,5% respondentów).

Obliczony iloraz szans wynosi 1,76 (95% CI: 1,05; 2,96), co oznacza, iż szansa pozyskania „bardzo dobrej” opinii wyrażonej przez klinicystę odnośnie ogólnego wrażenia ze stosowania opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) jest 1,76 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,033).

Ponadto, opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) jest istotnie statystycznie lepszą (p<0,05) względem opatrunku Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) opcją terapeutyczną pod względem następujących właściwości:

- ✓ Łatwość usunięcia opatrunku z rany (48,7% vs 35,9%; OR=1,68; 95% CI: 1,01; 2,81; p=0,047);
- ✓ Zdolności absorpcji wysięku (49,2% vs 32,3%; OR=2,01; 95% CI: 1,20; 3,37; p=0,008);
- ✓ Zdolności retencji wysięku (47,8% vs 31,7%; OR=1,95; 95% CI: 1,16; 3,28; p=0,012).

Exufiber® opracowany w technologii Hydrolock® stanowi znacząco lepszą względem Aquacel Ag Extra (technologia Hydrofiber®) opcję terapeutyczną w zakresie następujących ww. cech opatrunku. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść opatrunku Exufiber wykonanego w technologii Hydrolock®.

4.3.1.2.6. Nieprzywieranie opatrunku do rany

Autorzy badania NCT02921750 oceniali wyroby medyczne Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) pod względem właściwości wynikających z dwóch różnych technologii, w których zostały wykonane, tj. zapobieganie przywieraniu opatrunku do rany (ang. *does not adhere related to dressing features*).

Analizowano odsetki opinii klinicystów, którzy wskazują, iż opatrunek posiada cechy zapobiegające przywieraniu opatrunku do rany.

Dane dla punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 9. Nieprzywieranie opatrunku do rany: Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]

Cechy opatrunku	Interwencja	N	n^ (%)^	OR (95% CI), p^	NNT (95% CI)^
Nie przywiera do łożyska rany podczas usuwania opatrunku	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	54 (44,2)	1,78 (1,05; 3,00); p=0,031	8 (5; 81)
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	38 (31,1)		
Nie przywiera do skóry wokół rany podczas usuwania opatrunku	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	122	88 (72,0)	2,39 (1,40 ;4,06); p=0,001	5 (4;13)
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	123	64 (52,1)		

*Wartości raportowane przez autorów badania; ^Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych opatrunkiem Exufiber® (technologia Hydrolock®) obserwowano znacznie wyższy względem opatrunku Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) odsetek opinii klinicystów, którzy potwierdzili, iż opatrunek wykonany w technologii Hydrolock® nie przywiera zarówno do rany (44,2% vs 31,1%), jak również skóry wokół rany (72% vs 52,1%).

Obliczono iloraz szans odnośnie właściwości opatrunków, takich jak: nieprzywieranie opatrunku do łożyska rany oraz skóry wokół rany wynoszą kolejno: 1,78 (95% CI: 1,05; 3,00) i 2,39 (95% CI: 1,40; 4,06), co oznacza iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego w grupie Exufiber® (technologia Hydrolock®) jest odpowiednio 1,78 i 2,39 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie stosującej opatrunek w technologii Hydrofiber®.

Obliczone dla obu punktów końcowych ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych opatrunkiem Exufiber® (technologia Hydrolock®).

4.3.1.3. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa porównywanych technologii: (Hydrolock® vs Hydrofiber®) przeprowadzono z uwzględnieniem zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz zdarzeń niepożądanych (AE). Okres obserwacji wynosił do 24 tygodni.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli.

Tabela 10. Bezpieczeństwo; Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)[17]

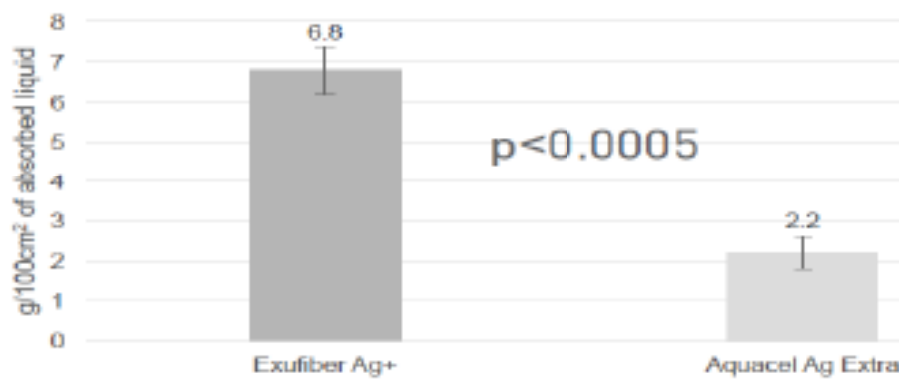
Punkty końcowe	Interwencja	N	n (%) ^a	OR (95% CI), p [^]	NNT (95% CI) [^]
Zgony	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	124	1 (0,81)	1,00 (0,06;16,17); p=1,00	-
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	124	1 (0,81)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	124	5 (4,03)	0,61 (0,19; 1,92); p=0,397	-
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	124	8 (6,45)		
Zdarzenia niepożądane (AE)	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	124	18 (14,52)	0,94 (0,47; 1,89); p=0,859	-
	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	124	19 (15,32)		

^aWartości raportowane przez autorów badania; [^]Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

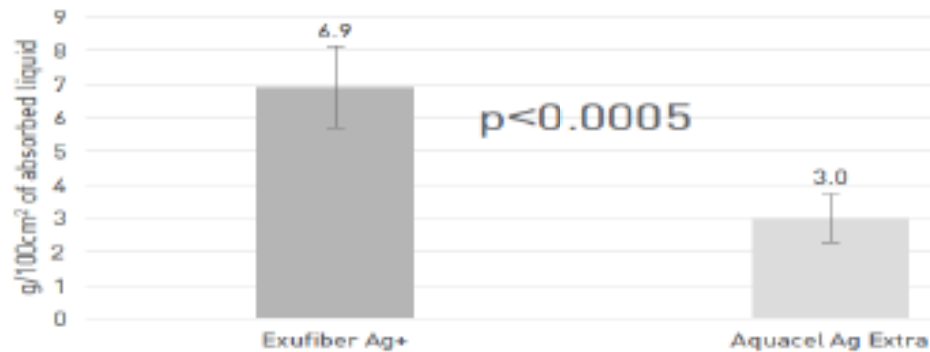
Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania zgonu, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Obliczone ilorazy szans wystąpienia powyższych punktów końcowych nie są istotne statystycznie.

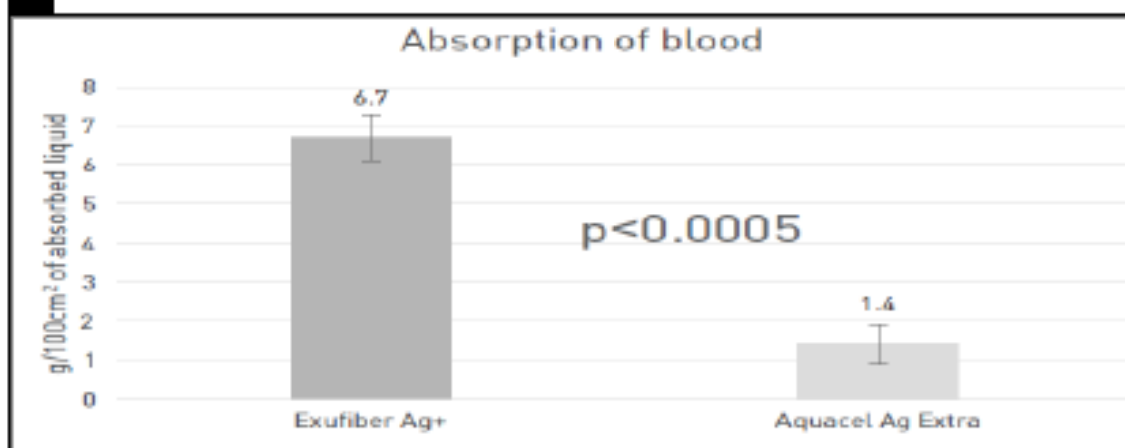
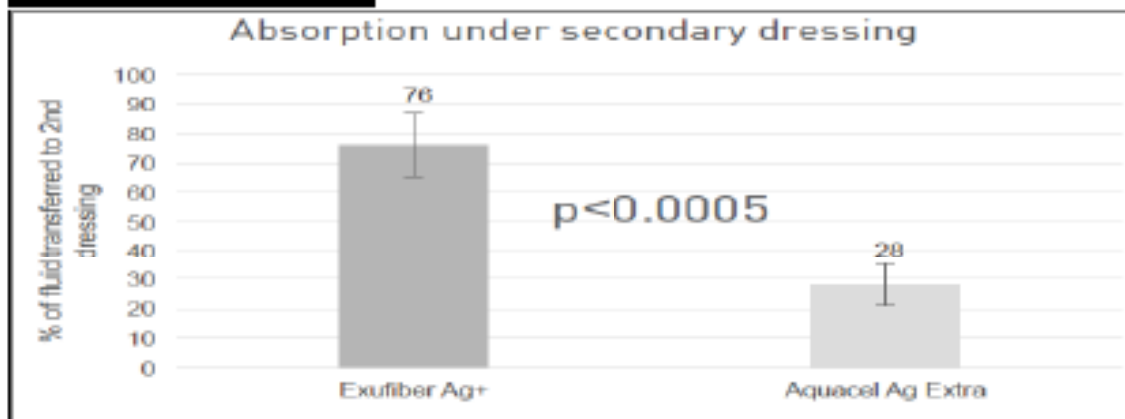
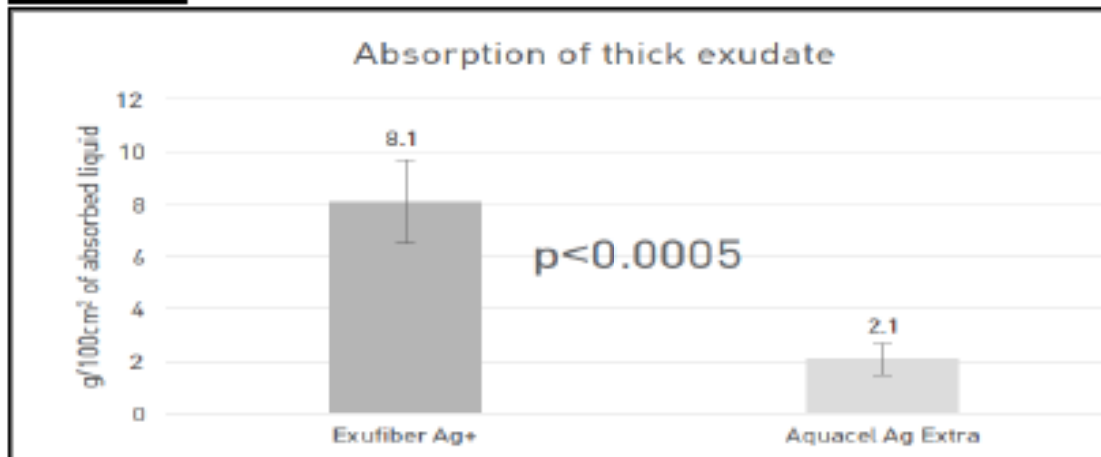
4.3.2. Badania *in vitro* w oparciu o materiały nieopublikowane

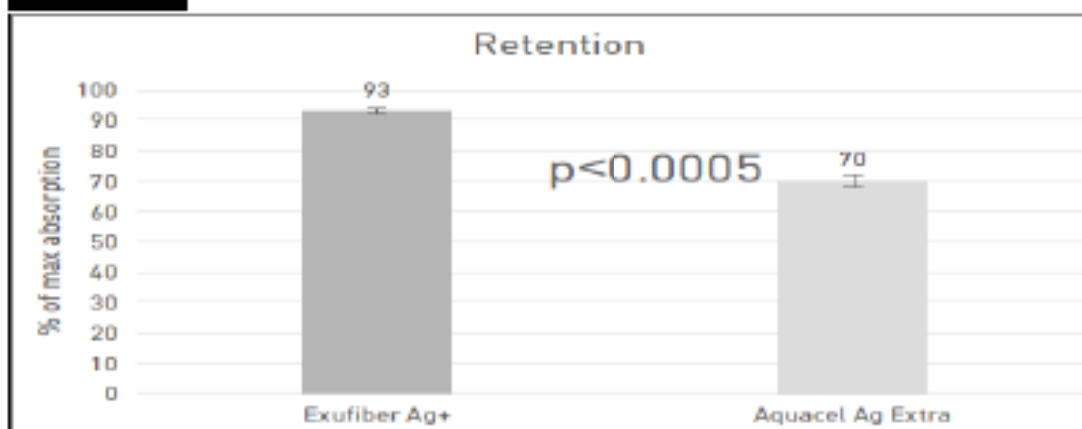
Absorption at continuous flow (Solution A)



Absorption under compression







4.3.3. Ocena technologii Hydrolock®-badanie jednoramienne

4.3.3.1. Charakterystyka badania

Wyniki wyszukiwania/metodyka

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w medycznych bazach danych zidentyfikowano wielośrodkową próbę kliniczną, bez grupy kontrolnej Chadwick 2016 [19].

W badaniu analizowano skuteczność oraz bezpieczeństwo opatrunku z włókien poliwinylanu żelującego pod wpływem kontaktu z wysiękiem (Exufiber® (technologia Hydrolock®)) w leczeniu owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej.

Charakterystyka populacji

Do badania zakwalifikowano 21 mężczyzn rasy kaukaskiej z owrzodzeniami oraz wysiękiem w przebiegu stopy cukrzycowej. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 59,9 lat. U 14,3% pacjentów rozpoznano cukrzycę typu I, natomiast u 85,7% cukrzycę II. 77,8% pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu stosowało insulinę. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 18,8 lat. Średnia wartość HbA1c wynosiła 65,1 mmol/mol. Średni czas od wystąpienia owrzodzenia w zespole stopy cukrzycowej wynosił 29,1 tygodni. Średnia liczba zużytych opatrunków podczas badania wyniosła 32,5, natomiast średnia liczba zużytych w tygodniu opatrunków wyniosła 3,1. U 28,6% pacjentów stwierdzono rany o charakterze przetoki. U wszystkich pacjentów

stosowano uprzednio opatrunki, w tym żelujące opatrunki włókniste, opatrunki piankowe i zawierające substancje przeciwbakteryjne.

Główne kryteria wyłączenia pacjentów z badania są następujące: stwierdzona alergia lub nadwrażliwość na opatrunek, HbA1c \geq 10% (86 mmol/mol), infekcja rany wymagająca leczenia ogólnoustrojowego, rana suchą, udział pacjentów w innych badaniach klinicznych w ciągu ostatnich 30 dni, ciśnienie w stopie wynoszące $<$ 70 mmHg oraz kliniczne podejrzenie zapalenia kości i szpiku.

Oceniana interwencja

Opatrunek Exufiber[®] opracowany z wykorzystaniem mechanicznie wzmocnionych, ciasno splecionych włókien alkoholu poliwinylowego; PVA (technologia Hydrolock[®]).

Okres obserwacji wynosił maksymalnie 12 tygodni. Pacjenci poddawani byli obserwacji do momentu całkowitego wyleczenia rany lub do momentu kiedy rana określona została jako sucha (wówczas produkt Exufiber[®] (technologia Hydrolock[®]) ze względu na swoją specyfikację, nie jest już zalecany do stosowania).

Wizyty kontrolne przeprowadzono wyjściowo oraz w 1, 2, 4, 6, 8 oraz 12 tygodniu obserwacji. Zmiana opatrunku pomiędzy zaplanowanymi wizytami kontrolnymi była dozwolona. Opatrunki zmieniano zwykle 3 razy w tygodniu.

Na każdej wizycie po usunięciu opatrunku i oczyszczeniu (lub wyleczeniu) rany wykonywano zdjęcia w celu wizualnej oceny postępów w procesie gojenia się rany. Wyjściowo oraz po każdej wizycie kontrolnej lekarz udzielał opinii na temat stosowanego opatrunku (kwestionariusza). Również pacjenci w ramach badania kwestionariuszowego na wizytach kontrolnych przeprowadzonych w tygodniu 1, 2, 4, 6, 8 oraz 12 wyrażali swoją opinię odnośnie stosowanego opatrunku Exufiber[®] (technologia Hydrolock[®]).

4.3.3.2. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej technologii Hydrolock[®] została przeprowadzona z uwzględnieniem, istotnych klinicznie punktów końcowych w zakresie analizowanego obszaru terapeutycznego, tj.:

- ✓ Stan skóry wokół rany;
- ✓ Wysięk z rany;
- ✓ Zmniejszenie powierzchni rany;
- ✓ Zmniejszenie powierzchni rany wyrażone w cm²;
- ✓ Nasilenie bólu wg skali VAS (ocena bólu podczas zakładania oraz usuwania opatrunku);
- ✓ Kliniczne objawy zakażenia;
- ✓ Wygojenie rany;
- ✓ Satysfakcja badacza/pielęgniarki ze stosowania opatrunku (łatwość zastosowania (aplikacji), łatwość usunięcia, nieprzywieranie opatrunku do łożyska rany podczas usuwania, nieprzywieranie opatrunku do zdrowej skóry podczas usuwania opatrunku, elastyczność, dopasowanie do rany, zdolność absorpcji oraz retencji wysięku, zdolność absorpcji wysięku z martwicą rozpułną i krwią oraz ogólne wrażenia ze stosowania opatrunku);
- ✓ Satysfakcja pacjentów ze stosowania opatrunku (brak niepokoju podczas zmiany opatrunku, łatwość poruszania się pacjenta w trakcie noszenia opatrunku, opatrunek nie przemieszcza się podczas noszenia, brak objawów klucia oraz pieczenia podczas stosowania opatrunku, komfort stosowania).

4.3.3.2.1. Stan skóry wokół rany

W badaniu *Chadwick 2016* oceniano stan skóry wokół rany z uwzględnieniem następujących kategorii odpowiedzi:

- Zdrowa/nienaruszona skóra (ang. *healthy/intact peri-wound skin*);

- Zły stan skóry otaczającej ranę (ang. *poor peri-wound skin status*).

Zły stan skóry otaczającej ranę zdefiniowano poprzez występowanie następujących objawów: maceracja, zaczerwienienie/podrażnienie, wysypka/egzema, pęcherze, zapalenie skóry, przywieranie opatrunku do rany (zrywanie skóry), uszkodzenie krawędzi rany oraz degradacja/rozpad opatrunku na skórze.

Tabela 11. Stan skóry wokół rany; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]

Stan skóry wokół rany	Interwencja	N	Wartość wyjściowa, n (%) ^a	Wartość końcowa, n (%) ^a
Zdrowa (nienaruszona) skóra	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	21	6 (28,6)	14 (66,7)
Zły stan skóry	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	21	Wyjściowy stan skóry wokół ran określono jako „zły”	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podczas stosowania Exufiber® (technologia Hydrolock®) odnotowano redukcję odsetka pacjentów lub brak pacjentów, u których obserwowano „zły” stan skóry wokół rany; ▪ Nie zaobserwowano przypadków rozpadu (rozerwania) opatrunku podczas użytkowania ▪ Odsetek pacjentów z wysypką/egzemą podczas okresu obserwacji nie uległ zmianie.

^aWartości raportowane przez autorów badania

Wśród pacjentów stosujących opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) obserwowano znaczący wzrost odsetka pacjentów, u których obserwowano zdrową/nienaruszoną skórę wokół rany po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej (66,7% vs 28,6%).

4.3.3.2.2. Wysiłek z rany

Autorzy badania Chadwick 2016 poddali ocenie zmianę obfitości wysięku z rany, wyjściowo oraz po 12 tygodniach leczenia.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniżej tabeli.

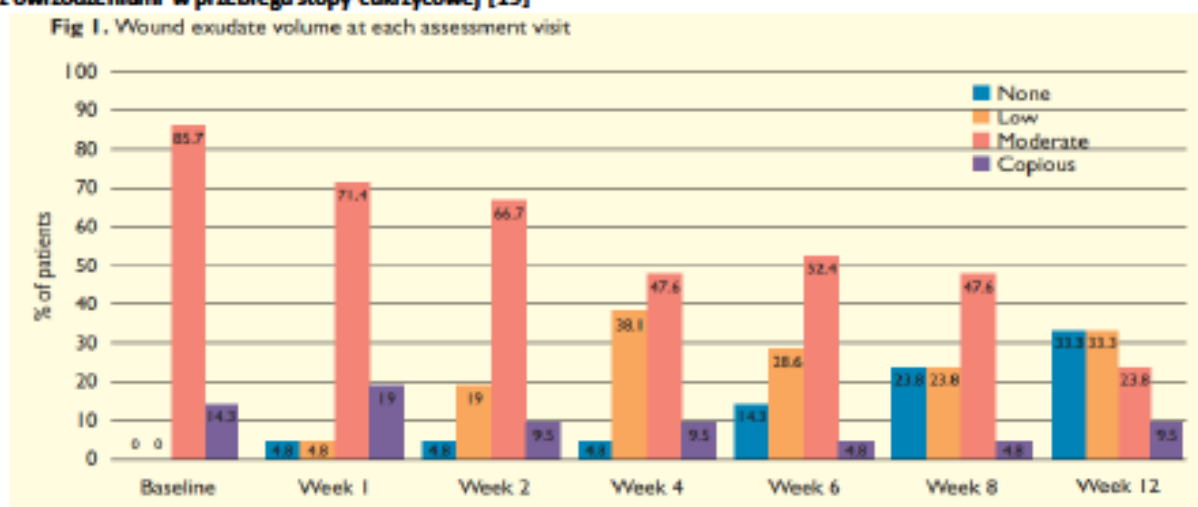
Tabela 12. Wysiłek z rany; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]

Wysiłek	Interwencja	N	Wyjściowa liczba pacjentów ^a [n (%)] ^a	Końcowa liczba pacjentów ^a [n (%)] ^a
Umiarkowany	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	21	18 (85,7)	2 (23,8)
Obfity (ang. copious)	Exufiber® (technologia Hydrolock®)		3 (14,3)	5 (9,5)

^aObliczono na podstawie dostępnych danych; ^aWartości raportowane przez autorów badania

Po 12-tygodniach stosowania opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) liczba pacjentów, u których obserwowano umiarkowany wysiłek uległa znaczącej redukcji, wynoszącej aż 61,9%, względem wartości wyjściowej. Podczas analizowanego okresu obserwacji liczba pacjentów z obfitym wysiękiem również uległa zmniejszeniu o niemal 5%.

Wykres 8. Wysiłek z rany podczas 12-tygodni stosowania opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) wśród pacjentów z owrzodzeniami w przebiegu stopy cukrzycowej [19]



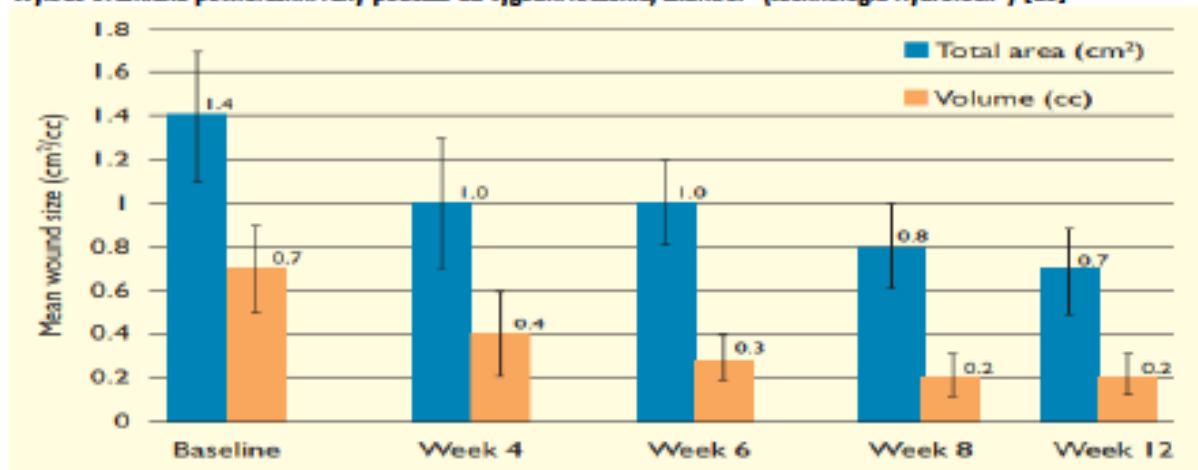
W oparciu o powyższe dane należy wnioskować, iż dzięki zastosowanej technologii Hydrolock®, niniejszy opatrunek posiada bardzo dobre właściwości pozwalające na kontrolę wysięku, a tym samym, dzięki podejściu wilgotnego zarządzania raną zgodnego z strategią TIME wspiera niezaburzony proces gojenia się ran wśród pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej.

4.3.3.2.3. Zmniejszenie powierzchni rany

Autorzy badania Chadwick 2016 analizowali zmianę powierzchni rany podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 9. Zmiana powierzchni rany podczas 12-tygodni leczenia; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]



Średnia wyjściowa powierzchnia rany wynosiła 1,4 cm², po oczyszczeniu rany zawierały średnio 94,9% tkanki ziarninowej, przy czym żadna z nich nie zawierała naskórka.

Po 12 tygodniach leczenia powierzchnia rany uległa 50% redukcji względem wartości wyjściowej. Całkowita powierzchnia rany zmniejszyła się o połowę i wynosiła 0,7 cm². Obserwowana przez autorów badania różnica w redukcji powierzchni rany jest istotna statystycznie ($p=0,0094$).

4.3.3.2.4. Nasilenie bólu wg VAS

Podczas każdej z zaplanowanych wizyt kontrolnych analizowano poziom bólu odczuwanego przez pacjentów. Ocenę nasilenia bólu w oparciu o 100 mm wizualno-analogową skalę VAS przeprowadzono podczas zakładania oraz przed i po usunięciu opatrunku.

Tabela 13. Nasilenie bólu wg VAS; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]

Punkt końcowy	Wyniki
Nasilenie bólu wg VAS	<ul style="list-style-type: none"> Podczas całego analizowanego okresu obserwacji poziom odczuwanego przez pacjentów bólu był niski (ból odczuwało jedynie 5/21 pacjentów); Część pacjentów nie kwalifikowała się do oceny bólu ze względu na neuropatię lub zagojenie się rany; Mediana odczuwanego bólu (uwzględniając wszystkie zmienne dotyczące bólu) podczas każdej wizyty kontrolnej wynosiła 0.

4.3.3.2.5. Kliniczne objawy zakażenia

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Kliniczne objawy zakażenia; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]

Punkt końcowy	Wyniki
Kliniczne objawy zakażenia	<ul style="list-style-type: none"> W całym okresie badania poziom klinicznych objawów zakażenia był niski; Opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) blokował namnażanie drobnoustrojów w ranie <i>in situ</i> podczas całego okresu badania.

4.3.3.2.6. Wygojenie rany

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji rana została wygojona zestawiono w tabeli.

Tabela 15. Liczby (% pacjentów), u których rana została wyleczona; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]

Punkt końcowy	Interwencja	N	Liczba pacjentów (%) ^a [1 tydzień leczenia]	Liczba pacjentów (%) ^a [12 tydzień leczenia]
Rana wyleczona	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	21	1 (4,8%)	5 (23,8%)

^aWartości raportowane przez autorów badania

Wśród pacjentów stosujących opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) obserwowano znaczący wzrost odsetka pacjentów, u których powstałe w przebiegu stopy cukrzycowej rany zostały wyleczone w ciągu 12 tygodniach terapii (obserwowano wzrost odsetka pacjentów z wyleczoną raną z 4,8% w pierwszym tygodniu leczenia do 23,8% w 12 tygodniu terapii).

4.3.3.2.7. Satysfakcja personelu medycznego ze stosowania opatrunku

Ocenie poddano ogólne wrażenie personelu medycznego w związku z stosowaniem opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) z uwzględnieniem następujących cech wyrobu: łatwość zastosowania (aplikacji), łatwość usunięcia, nieprzywieranie opatrunku dołożyska rany podczas usuwania, nieprzywieranie opatrunku do zdrowej skóry podczas usuwania opatrunku, elastyczność, dopasowanie do rany, zdolność absorpcji oraz retencji

wysięku, zdolność absorpcji wysięku z martwicą rozplywną i krwią oraz ogólne wrażenia ze stosowania opatrunku.

Tabela 16. Satisfakcja personelu medycznego ze stosowania opatrunku: Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]

Cechy opatrunku określone jako „bardzo dobre”	Interwencja	N	n^ (%)*
Ogólne wrażenia ze stosowania opatrunku	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	21	18 (85)
Opatrunek łatwy do założenia			20 (93,9)
Opatrunek łatwy usunięcia			19 (92,5)
Nieprzywieranie opatrunku do łożyska rany podczas usuwania			17 (79,4)
Nieprzywieranie opatrunku do zdrowej skóry podczas usuwania opatrunku			18 (86)
Elastyczność opatrunku			18 (85)
Dopasowanie do rany			18 (87,9)
Zdolność absorpcji wysięku			15 (72,9)
Zdolność retencji wysięku			15 (70,1)
Zdolność absorpcji wysięku z martwicą rozplywną i krwią			14 (69,2)
Autolityczne oczyszczanie			12 (58,8)

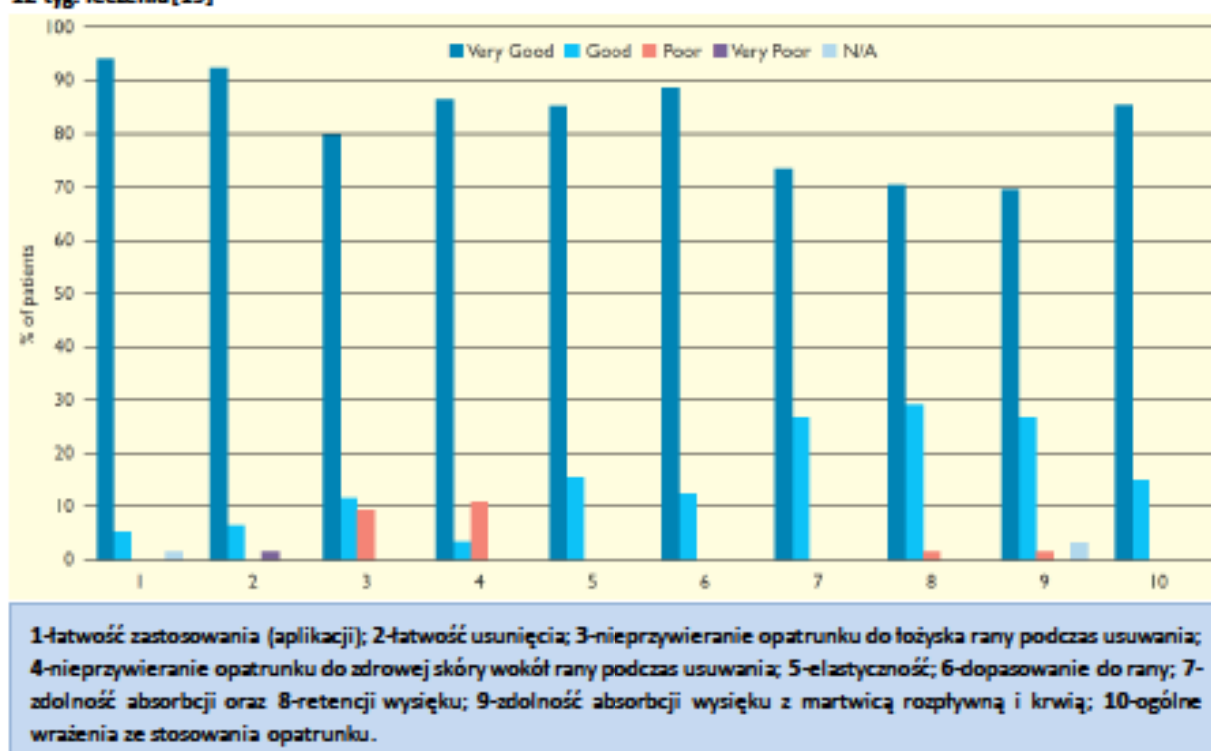
*Wartości raportowane przez autorów badania; ^Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) jest wyrobem medycznym bardzo dobrze postrzeganym przez personel medyczny pod względem wszystkich ocenianych cech. 85% respondentów określiło opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) jako „bardzo dobry” pod względem wszystkich analizowanych właściwości.

Na podkreślenie zasługuje fakt, iż niemal 94% spośród badaczy/pielęgniarek określa opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) jako łatwy do założenia, 92,5% badanych uznaje niniejszy wyrób za łatwy do usunięcia, bardzo dobrze dopasowujący się do rany (87,9%), elastyczny (85%), nieprzywierający do łożyska rany oraz skóry wokół rany (79,4%-86%) oraz posiadający bardzo dobre zdolności absorpcji oraz retencji wysięku (70,1%-72,9%), w tym wysięku o wysokim stopniu lepkości z martwicą rozplywną i krwią.

Dane w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 10. Satisfakcja personelu medycznego ze stosowania opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) podczas 12-tyg. leczenia [19]



4.3.3.2.8. Satisfakcja pacjentów ze stosowania opatrunku

Ocenę satysfakcji pacjentów w związku z stosowaniem opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) przeprowadzono z uwzględnieniem następujących cech wyrobu:

- Brak niepokoju podczas zmiany opatrunku;
- Łatwość poruszania się pacjenta w trakcie noszenia opatrunku;
- Opatrunek nie przemieszcza się podczas noszenia;
- Brak objawów kłucia oraz pieczenia podczas stosowania opatrunku;
- Komfort podczas stosowania opatrunku

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Satisfakcja pacjenta ze stosowania opatrunku: Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]

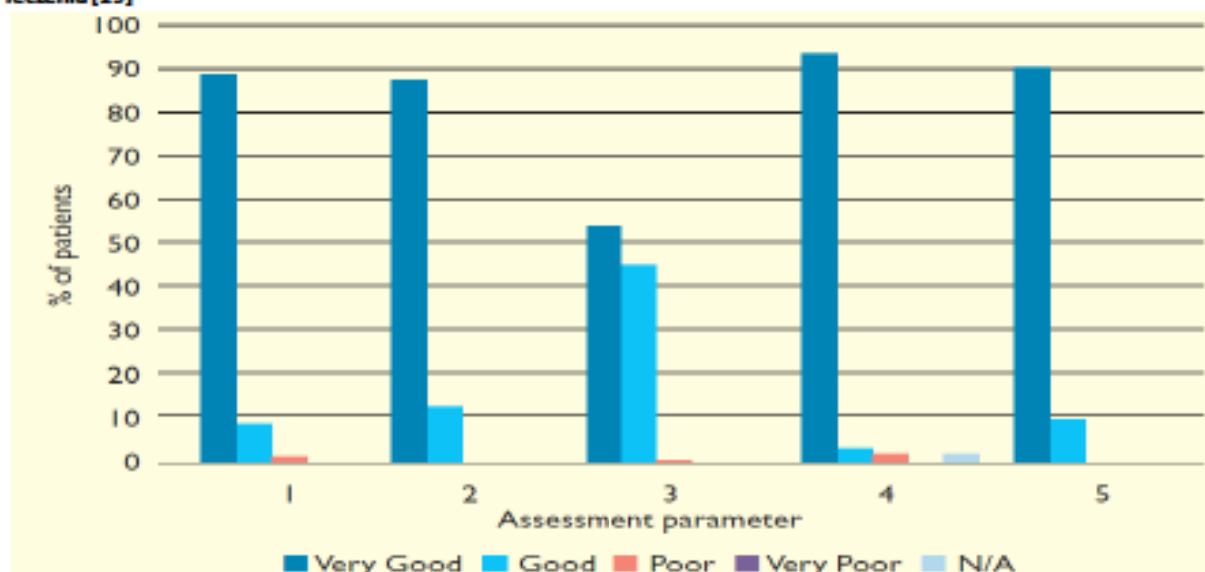
Cechy opatrunku określone przez pacjentów jako „bardzo dobre”	Interwencja	N	n^ (%)*
Brak niepokoju podczas zmiany opatrunku	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	21	19 (89)
Łatwość poruszania się pacjenta w trakcie noszenia opatrunku			18 (87,2)
Opatrunek nie przemieszcza się podczas noszenia			11 (54,1)
Brak objawów kłucia i pieczenia podczas noszenia opatrunku			19 (92,7)
Komfort podczas noszenia opatrunku			19 (89,9)

*Wartości raportowane przez autorów badania; ^Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) jest bardzo dobrze postrzegany przez pacjentów z owrzodzeniami stopy cukrzycowej; niemal 90% pacjentów czuje się komfortowo podczas noszenia opatrunku. Dzięki właściwościom opatrunku, aż 89% pacjentów nie odczuwa niepokoju podczas wymiany opatrunku, 92,7% pacjentów nie odczuwa kłucia oraz pieczenia podczas stosowania ocenianego wyrobu.

Wyniki dla niniejszego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 11. Satisfakcja pacjentów ze stosowania opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) podczas 12-tygodni leczenia [19]



1 - Brak niepokoju podczas zmiany opatrunku; 2- łatwość poruszania się pacjenta w trakcie noszenia opatrunku; 3- Opatrunek nie przemieszcza się podczas noszenia; 4- Brak objawów kłucia oraz pieczenia podczas stosowania opatrunku; 5- Komfort podczas stosowania opatrunku

4.3.3.3. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) przeprowadzono z uwzględnieniem następujących punktów końcowych: rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem (AE) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE).

Tabela 18. Ocena bezpieczeństwa: Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]

Bezpieczeństwo	Interwencja	N	N ^{(%)*}
Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	21	0 (0)
Zdarzenia niepożądane ogółem (AE)			5 (24)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)			3 (14)

*Wartości raportowane przez autorów badania; *Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

U jednego spośród 5 pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) obserwowano infekcję w obrębie rany oraz prawdopodobnie zapalenie szpiku. U jednego pacjenta obserwowano ból brzucha, sklasyfikowany początkowo jako poważne zdarzenie niepożądane, niemniej jednak po przyjęciu tego pacjenta do szpitala niniejsze zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako ciężkie (SAE). Powyższe zdarzenia niepożądane nie były związane z zastosowanym leczeniem.

U 3 pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) takie jak pogorszenie stanu rany, ropień oraz pogorszenie czynności nerek (1 pacjent), ból brzucha, zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamienie żółciowe (1 pacjent) oraz u jednego pacjenta obserwowano gorączkę oraz pogorszenie apetytu. Wszystkie powyższe ciężkie zdarzenia niepożądane nie miały związku z zastosowaniem opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®).

4.3.4. Ocena technologii Hydrolock® - badanie marketingowe

4.3.4.1. Charakterystyka badania

Wyniki wyszukiwania/metodyka

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano poster konferencyjny *Smet 2015*, prezentujący wyniki wielośrodkowego badania marketingowego, którego celem była ocena właściwości/cech oraz bezpieczeństwa opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®), stosowanego zgodnie z przeznaczeniem wynikających ze specyfikacji wyrobu medycznego [21].

Charakterystyka populacji/sposób przedstawienia danych

Populację w badaniu stanowili pacjenci z odleżynami. Spośród 21 pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu, w końcowej ocenie punktów końcowych uwzględniono dane pochodzące od 15 pacjentów, dla których dostępne były dane podczas całego okresu obserwacji (6 tygodni). Pozostali pacjenci zostali utraceni z obserwacji wcześniej oraz nie zostali uwzględnieni w finalnej ocenie efektywności klinicznej. Wyjątek stanowi punkt końcowy taki jak ocena łożyska rany, w przypadku którego w ocenie wyników uwzględniono wyjściowo 21 pacjentów, natomiast po 6 tygodniach leczenia uwzględniono dane pochodzące od 20 pacjentów.

Oceniana interwencja

Opatrunek Exufiber® opracowany z wykorzystaniem mechanicznie wzmocnionych, ciasno splecionych włókien alkoholu poliwinylowego; PVA (technologia Hydrolock®).

4.3.4.2. Skuteczność kliniczna

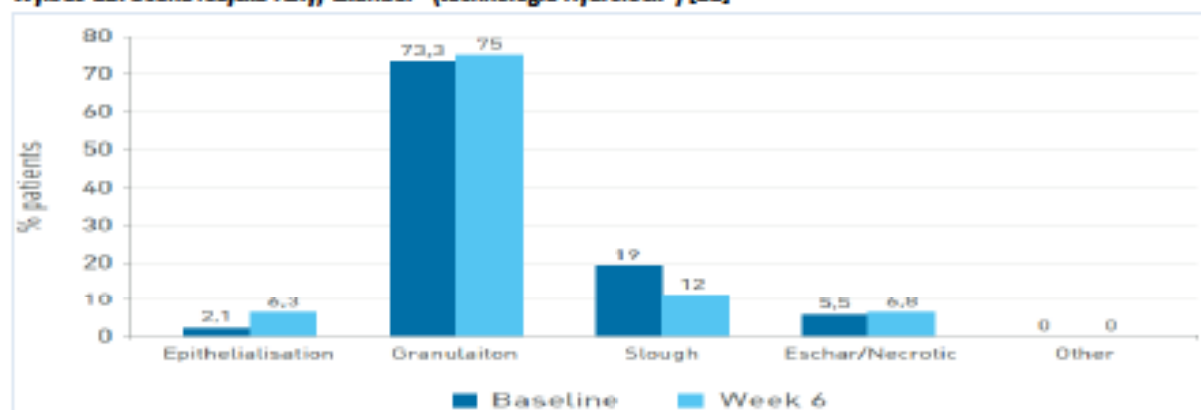
W ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ✓ Ocena łożyska rany;
- ✓ Stan skóry wokół rany;
- ✓ Zmniejszenie powierzchni rany;
- ✓ Satysfakcja badacza ze stosowania opatrunku;
- ✓ Satysfakcja pacjenta ze stosowania opatrunku;
- ✓ Nasilenie bólu wg VAS;
- ✓ Właściwości chłonne opatrunku.

4.3.4.2.1. Ocena łożyska rany

Wyniki dotyczące oceny łożyska rany po jej oczyszczeniu/opracowaniu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 12. Ocena łożyska rany; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]



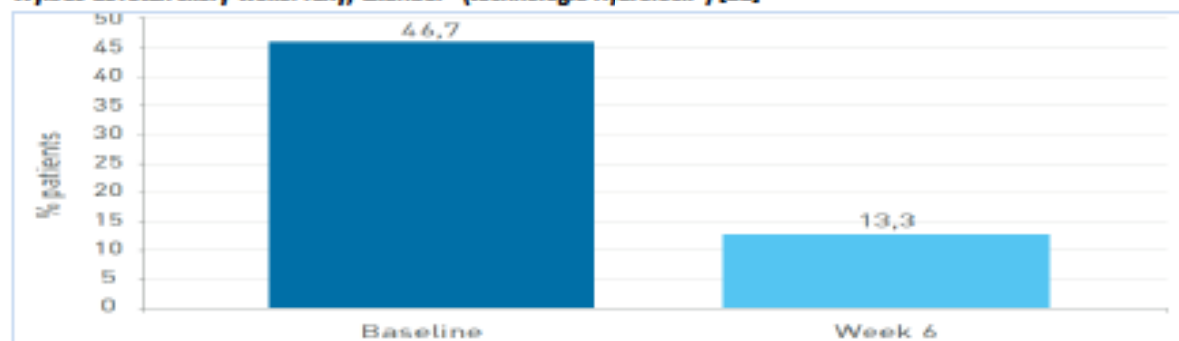
Podczas 6-tygodniowego okresu leczenia odnotowano wzrost liczby pacjentów, u których wystąpiła epitelizacja oraz ziarninowanie rany, jak również redukcja odsetka pacjentów z obecną martwicą rozplywną.

4.3.4.2.2. Stan skóry wokół rany

W posterze konferencyjnym *Smet 2015* analizowano wpływ opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) na uszkodzoną wyjściowo w stopniu „umiarkowanym lub poważnym” skórę wokół rany.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 13. Stan skóry wokół rany; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]

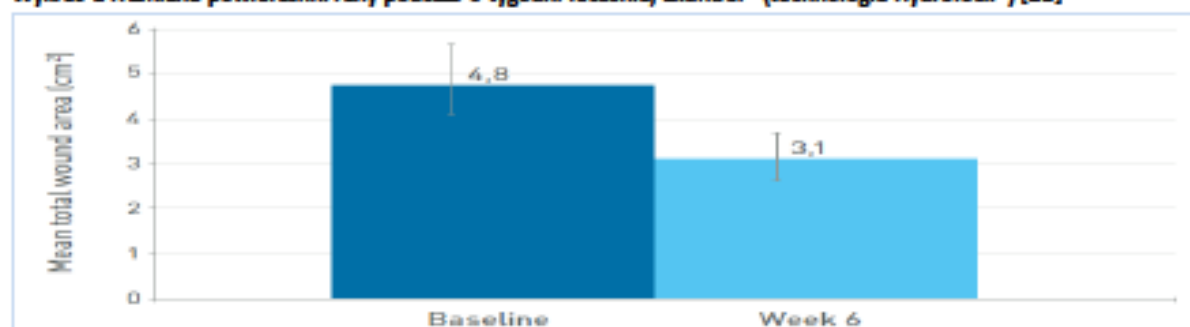


6-tygodniowe zastosowanie opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) skutkowało znaczącą redukcją odsetka pacjentów, u których uszkodzenia skóry wokół rany zdefiniowano wyjściowo jako „umiarkowane lub poważne”. Po zakończeniu leczenia jedynie u 2/15 pacjentów (13,3%) obserwowano „umiarkowane lub poważne” uszkodzenia skóry wokół rany, względem 46,7% pacjentów (7/15), u których wyjściowo obserwowano wystąpienie niniejszego punktu końcowego.

4.3.4.2.3. Zmniejszenie powierzchni rany

Autorzy badania *Smet 2015* analizowali zmianę powierzchni rany podczas 6-tygodniowego okresu obserwacji.

Wykres 14. Zmiana powierzchni rany podczas 6-tygodni leczenia; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]



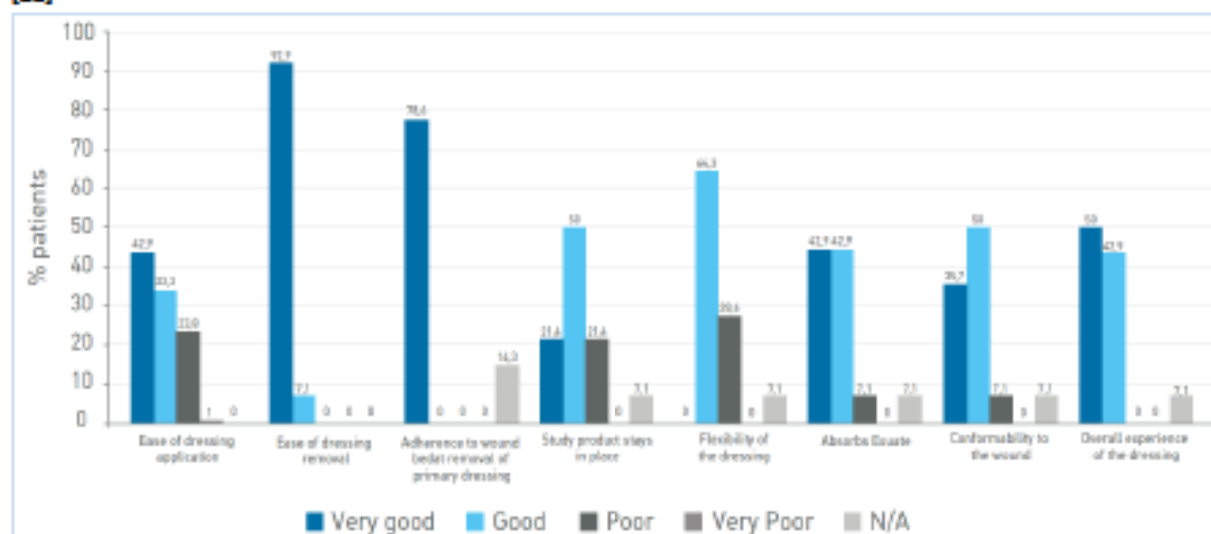
Średnia wyjściowa powierzchnia rany (n=21) wynosiła 4,8 cm². Po 6 tygodniach stosowania opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) obserwowano redukcję powierzchni rany do 3,1 cm² (n=16).

W związku z powyższym, opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) jest skuteczną opcją terapeutyczną w procesie gojenia się ran odleżynowych z wysiękiem od średniego do dużego.

4.3.4.2.4. Satysfakcja badacza ze stosowania opatrunku

Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 15. Satysfakcja badaczy ze stosowania opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) podczas 6-tygodni leczenia [21]



Opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) jest wyrobem medycznym „bardzo dobrze” postrzeganym przez personel medyczny pod względem wszystkich ocenianych cech.

Należy podkreślić, iż 92,9% respondentów uważa opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) za „bardzo dobry” pod względem łatwości usunięcia go z rany. Ogólne „bardzo dobre” lub „dobre” wrażenia ze stosowania ocenianego wyrobu deklaruje niemal 93% badaczy.

85,8% badaczy uważa Exufiber® (technologia Hydrolock®) za opatrunek posiadający „bardzo dobre” lub „dobre” właściwości absorbujące wysięk.

4.3.4.2.5. Satisfakcja pacjenta ze stosowania opatrunku

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Satisfakcja pacjenta ze stosowania opatrunku; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]

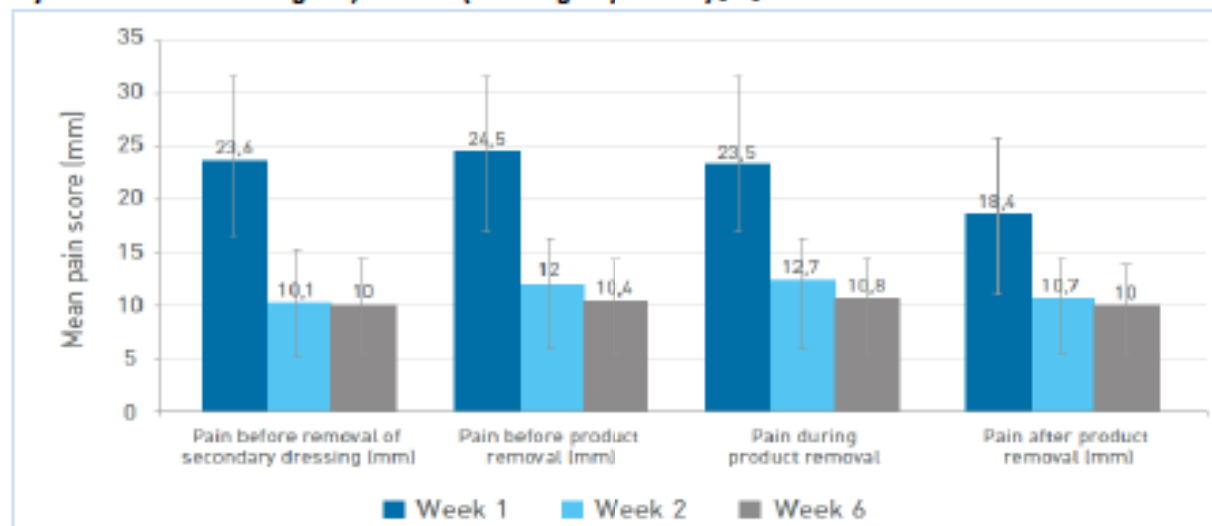
Punkt końcowy	Wyniki
Satisfakcja pacjenta ze stosowania opatrunku	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci określają opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) jako komfortowy w użytkowaniu, nie ograniczający możliwości poruszania się pacjentów w trakcie stosowania.

4.3.4.2.6. Nasilenie bólu wg VAS

Ocenę nasilenie bólu wg skali VAS podczas usuwania opatrunku w oparciu o 100 mm wizualno-analogową skalę VAS przedstawiono na poniższym wykresie.

Interpretacja wyników w skali VAS jest następująca: 0= brak bólu, natomiast 100 = ból niemożliwy do wytrzymania.

Wykres 16. Nasilenie bólu wg VAS; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]

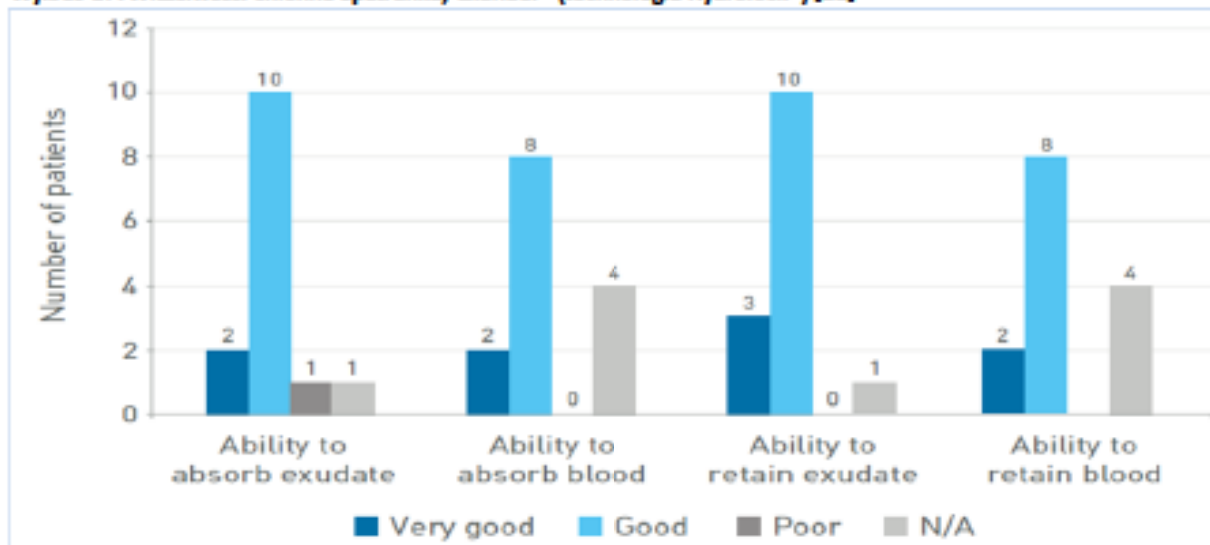


Podczas 6-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano znaczącą redukcję w nasileniu bólu ocenianego wg skali VAS, zarówno przed, podczas oraz po zmianie opatrunku podczas kolejnych wizyt kontrolnych względem wartości wyjściowej (*baseline*).

4.3.4.2.7. Właściwości chłonne opatrunku

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 17. Właściwości chłonne opatrunku; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]



W opinii badaczy, zdolności absorpcji wysięku, jak również krwi przez opatrunek Exufiber® (technologia Hydrolock®) są „bardzo dobrze” lub „dobrze” oceniane przez odpowiednio 86% i 71% respondentów.

Zdolność retencji wysięku w przypadku aż 93% badaczy została określona jako „bardzo dobra” lub „dobra”, natomiast zdolność do retencji krwi w przypadku 71% badaczy uczestniczących w badaniu określona została jako „bardzo dobra” lub „dobra”.

4.3.5. Ocena technologii Hydrolock® - badanie kwestionariuszowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

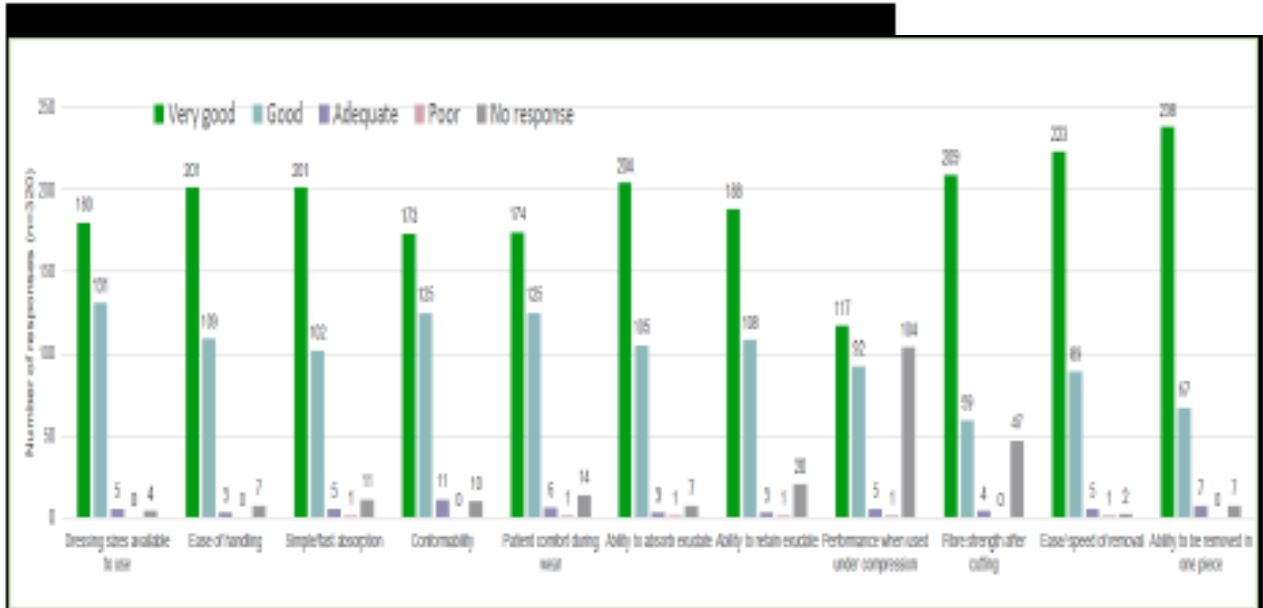
[REDACTED]

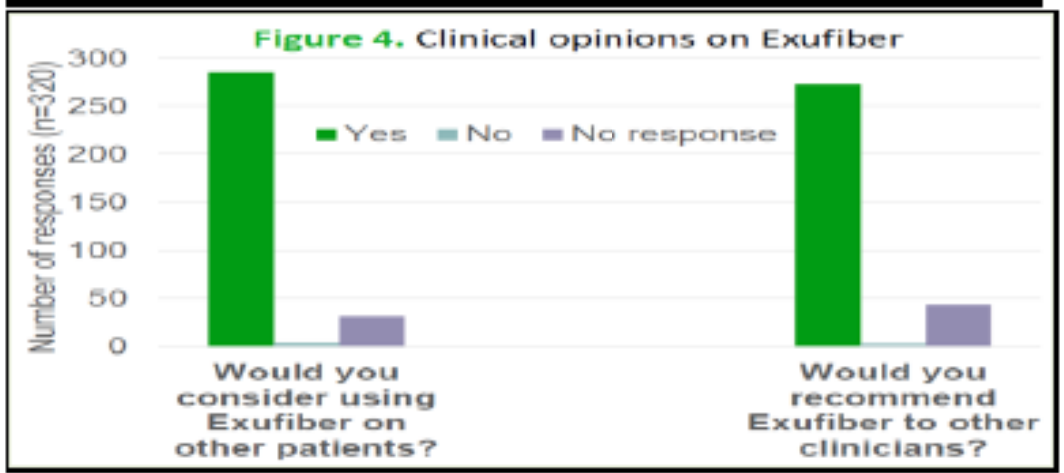
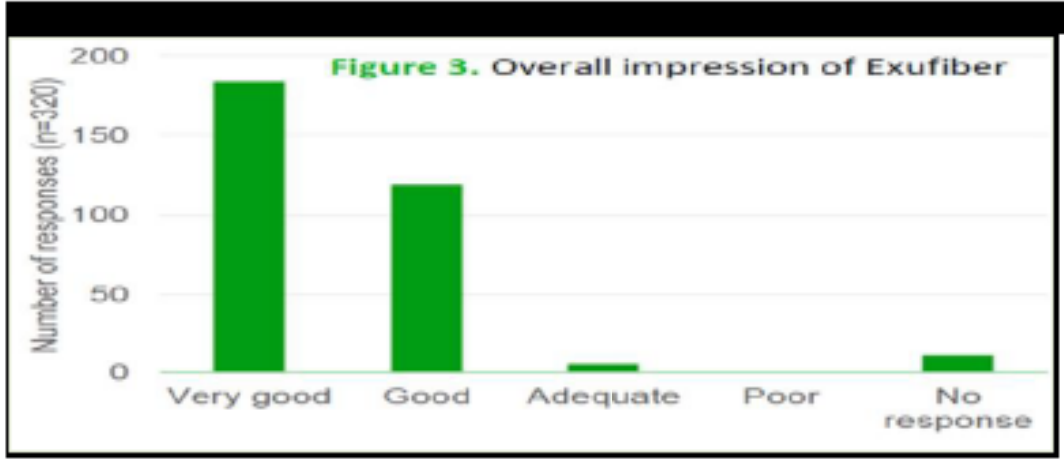
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OPATRUNKU EXUFIBER® AG+ VS AQUACEL AG EXTRA

5.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie systematycznego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno wielośrodkowe, prospektywne badanie nierandomizowane, typu *open-label*: badanie *Lev-Tov 2020* (NCT03249909).

Wyniki powyższego badania zostały opublikowane w postaci posterów konferencyjnych: *Lev-Tov 2018* [23] oraz *Lev-Tov 2020* [24] (brak pełnotekstowej publikacji). Odnaleziono również dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [25, 26]. Ponadto, Zleceniodawca udostępnił materiały nieopublikowane [*data on file*] w postaci raportu CIR (*Clinical Investigation Report*) [27].

W niniejszej analizie w pierwszej kolejności wykorzystywano wyniki zawarte w posterach konferencyjnych, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku korzystania z danych innych niż dane z publikacji oznaczono je odpowiednio.

W badaniu *Lev-Tov 2020* wzięło udział 109 pacjentów, z czego 75 stanowili pacjenci z ranami przewlekłymi, 13 pacjentów z ranami ostrymi oraz 21 pacjentów z odleżynami. Pacjenci zostali przydzieleni do trzech grup terapeutycznych: do grupy, w której zastosowano opatrunki Exufiber® Ag+ (78 pacjentów), do grupy, w której zastosowano opatrunki Exufiber® (15 pacjentów) oraz do grupy z opatrunkami Aquacel Ag Extra (16 pacjentów). Grupa pacjentów stosująca opatrunki Exufiber® nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy (nieodpowiedni komparator).

Badanie *Lev-Tov 2020* zostało zaprojektowane jako badanie *non-comparative*, w związku z czym odstąpiono od przeprowadzenia dalszych obliczeń statystycznych (parametrów EBM).

Szczegółowa charakterystyka badania *Lev-Tov 2020* znajduje się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 12.3).

5.2. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Ocena stanu wysięku;
- Ocena stanu rany oraz skóry wokół rany;
- Ocena rozmiaru rany;
- Rodzaj tkanki w łożysku rany;
- Częstotliwość zmian opatrunku pomiędzy wizytami;
- Zmiana opatrunku pierwotnego z powodu przeciekania;
- Zastosowanie kompresji;
- Obsługa i parametry techniczne opatrunku;
- Wygoda, dopasowanie i akceptowalność opatrunków przez pacjenta.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Lev-Tov 2020* była ocena zmiany wysięku (zmniejszony wysięk, brak zmian, zwiększony wysięk).

W badaniu *Lev-Tov 2020* ocena skuteczności została przeprowadzona w okresie do 4 tygodni lub w przypadku niektórych punktów końcowych do momentu potwierdzenia suchości lub wygojenia rany.

Definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu w Rozdziale 12.3.

5.2.1. Charakter wysięku

Pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w badaniu *Lev-Tov 2020* była ocena zmiany charakteru wysięku (zmniejszony wysięk, brak zmian, zwiększony wysięk). Ocenę przeprowadzono wyjściowo oraz w 4. tygodniu leczenia (28 dni) lub wcześniej, jeśli rana była sucha lub zagojona.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

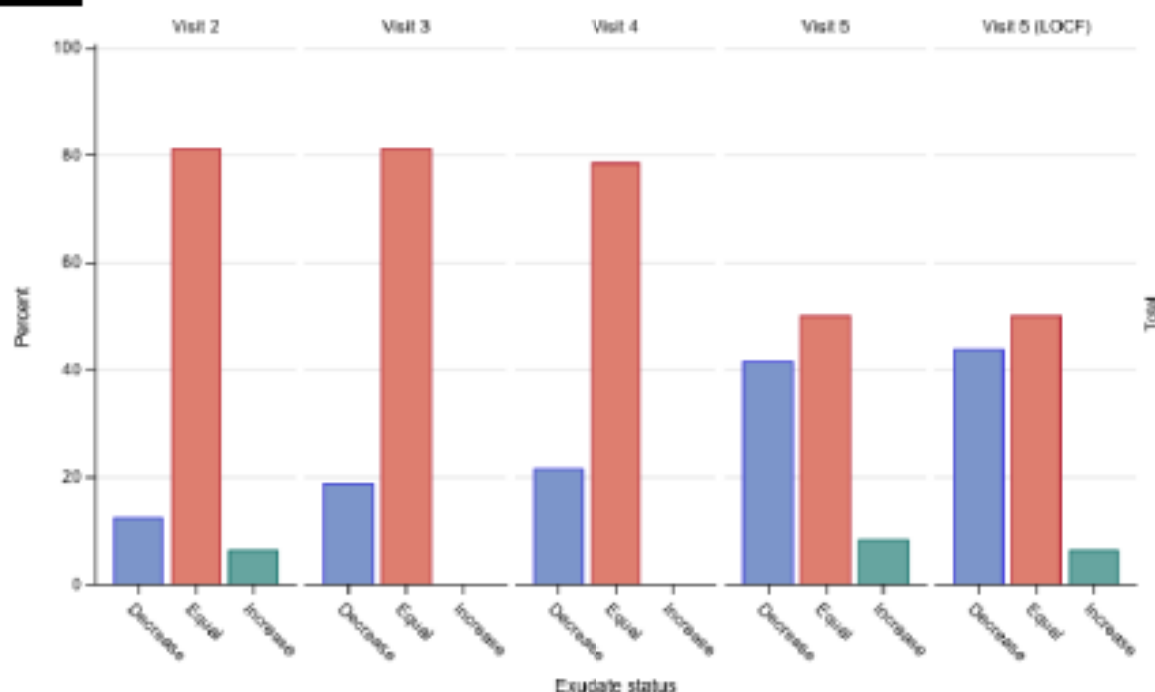
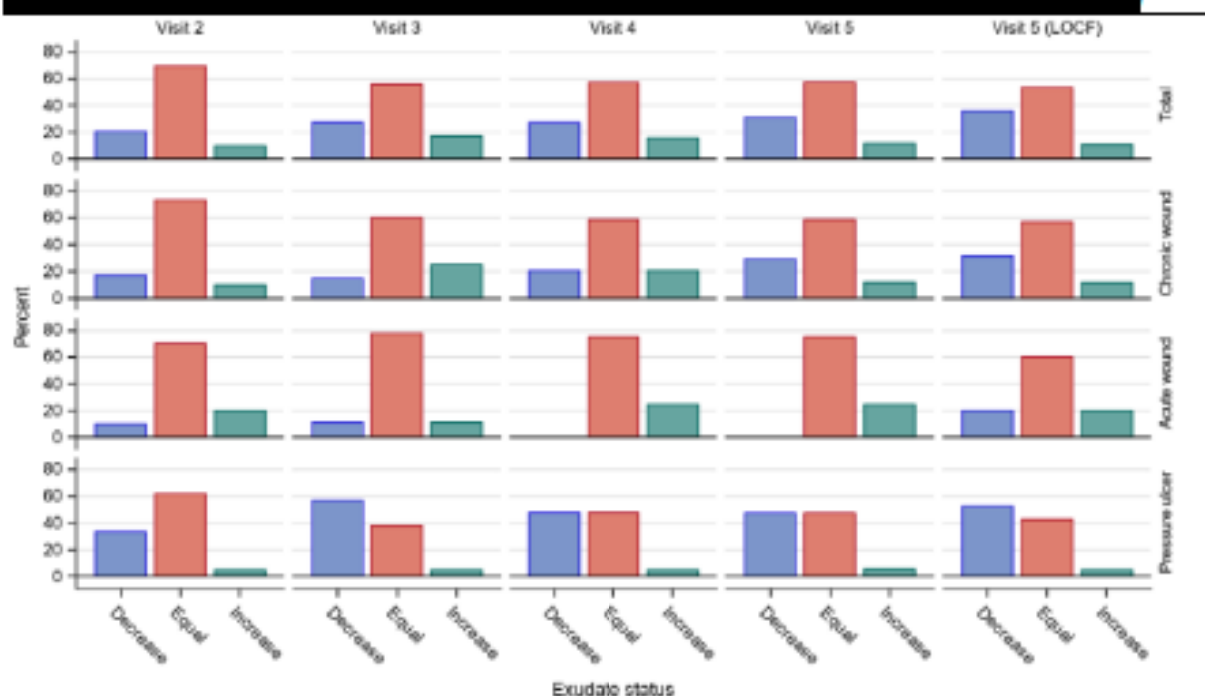
Tabela 20. Zmiana charakteru wysięku podczas ostatniej wizyty względem początku terapii (*Lev-Tov 2020*)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Zmniejszony charakter wysięku*				
Zmiana charakteru wysięku	4 tygodnie [‡]	Exufiber® Ag+	75	27 (36,0)
		Aquacel Ag Extra	16	7 (43,8)
Brak zmian*				
Zmiana charakteru wysięku	4 tygodnie [‡]	Exufiber® Ag+	75	40 (53,3)
		Aquacel Ag Extra	16	8 (50,0)
Zwiększony charakter wysięku*				
Zmiana charakteru wysięku	4 tygodnie [‡]	Exufiber® Ag+	75	8 (10,7)
		Aquacel Ag Extra	16	1 (6,3)

*Dane zaczerpnięto ze strony [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). [‡]Lub wcześniej, jeśli rana była sucha lub zagojona

Podczas ostatniej wizyty (wizyta 5) w grupie stosującej opatrunek Exufiber® Ag+, odnotowano znamienne statystycznie zmniejszenie ilości wysięku (na podstawie oceny łożyska rany, opatrunku oraz otaczającej skóry), które wystąpiło u 27 pacjentów (36,0%), względem początku terapii ($p=0,0019$). Natomiast w przypadku grupy chorych stosujących opatrunek Aquacel Ag Extra nie odnotowano istotnie statystycznego zmniejszenia ilości wysięku względem początku terapii ($p=0,070$). Częstość występowania braku zmian w charakterze wysięku, jak również częstość wystąpienia zwiększonego charakteru wysięku była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami.

Wyniki dla punktu końcowego w formie graficznej dla grupy pacjentów stosujących Exufiber® Ag+ przedstawiono poniżej.



Dodatkowo badacze opisali ilość i charakter wysięku w łóżysku rany przy zastosowaniu jednego z następujących deskryptorów: „suchy” (ang. *dry*), „wilgotny” (ang. *moist*), „mokry” (ang. *wet*), „nasycony” (ang. *saturated*) oraz „cieknący” (ang. *leaking*). Ocenę przeprowadzono podczas poszczególnych wizyt.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Stan wysięku podczas każdej wizyty (Lev-Tov 2020)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Stan wysięku: „suchy” (ang. dry)	Wizyta 1 (wyjściowo)	Exufiber® Ag+	78	0 (0,0)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 2	Exufiber® Ag+	74	2 (2,8)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 3	Exufiber® Ag+	72	2 (2,9)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 4	Exufiber® Ag+	66	4 (6,3)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 5 (LOCF)	Exufiber® Ag+	75	11 (14,7)
		Aquacel Ag Extra	16	█
Stan wysięku: „wilgotny” (ang. moist)	Wizyta 1 (wyjściowo)	Exufiber® Ag+	78	0 (0,0)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 2	Exufiber® Ag+	74	10 (13,9)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 3	Exufiber® Ag+	72	13 (18,6)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 4	Exufiber® Ag+	66	10 (15,9)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 5	Exufiber® Ag+	75	13 (17,3)
		Aquacel Ag Extra	16	█
Stan wysięku: „mokry” (ang. wet)	Wizyta 1 (wyjściowo)	Exufiber® Ag+	78	60 (76,9)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 2	Exufiber® Ag+	74	40 (55,6)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 3	Exufiber® Ag+	72	33 (47,1)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 4	Exufiber® Ag+	66	29 (46,0)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 5	Exufiber® Ag+	75	30 (40,0)
		Aquacel Ag Extra	16	█
		Exufiber® Ag+	78	11 (14,1)

Stan wysięku: „nasycony” (eng. <i>saturated</i>)	Wizyta 1 (wyjściowo)	Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 2	Exufiber® Ag+	74	12 (16,7)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 3	Exufiber® Ag+	72	12 (17,1)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 4	Exufiber® Ag+	66	12 (19,0)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Wizyta 5	Exufiber® Ag+	75	14 (18,7)
		Aquacel Ag Extra	16	█
	Stan wysięku: „cieknący” (eng. <i>leaking</i>)	Wizyta 1 (wyjściowo)	Exufiber® Ag+	78
Aquacel Ag Extra			16	█
Wizyta 2		Exufiber® Ag+	74	8 (11,1)
		Aquacel Ag Extra	16	█
Wizyta 3		Exufiber® Ag+	72	10 (14,3)
		Aquacel Ag Extra	16	█
Wizyta 4		Exufiber® Ag+	66	8 (12,7)
		Aquacel Ag Extra	16	█
Wizyta 5		Exufiber® Ag+	75	7 (9,3)
		Aquacel Ag Extra	16	█

*Dane zaczerpnięte z raportu udostępnionego od Zleceniodawcy

█

█

█

█

5.2.2. Ocena stanu rany oraz skóry wokół rany

W badaniu *Lev-Tov 2020* analizowano punkty końcowe oceniające stan rany oraz stan skóry wokół rany. Ocena przeprowadzona po 4 tygodniach leczenia.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Zmiana stanu rany oraz skóry wokół rany podczas ostatniej wizyty względem oceny wyjściowej (*Lev-Tov 2020*)

Punkt końcowy		Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Ocena stanu rany*	Stagnacja	4 tygodnie	Exufiber® Ag+	60	2 (3,3)
			Aquascel Ag Extra	12	1 (8,3)
	Pogorszenie		Exufiber® Ag+	60	5 (8,3)
			Aquascel Ag Extra	12	0 (0,0)
	Brak zmian		Exufiber® Ag+	60	1 (1,7)
			Aquascel Ag Extra	12	3 (25,0)
	Poprawa		Exufiber® Ag+	60	48 (80,0)
			Aquascel Ag Extra	12	6 (50,0)
	Wyleczenie		Exufiber® Ag+	60	4 (6,7)
			Aquascel Ag Extra	12	2 (16,7)
Stan rany i skóry wokół rany: nieprzyjemny zapach*	Zmniejszenie	4 tygodnie	Exufiber® Ag+	61	3 (4,9)
			Aquascel Ag Extra	12	0 (0,0)
	Brak zmian		Exufiber® Ag+	61	45 (73,8)
			Aquascel Ag Extra	12	9 (75,0)
	Zwiększenie		Exufiber® Ag+	61	13 (21,3)
			Aquascel Ag Extra	12	3 (25,0)
Stan rany i skóry wokół rany: zaczerwienienie/podrażnienie pod opatrunkiem pierwotnym*	Zmniejszenie	4 tygodnie	Exufiber® Ag+	61	8 (13,1)
			Aquascel Ag Extra	12	1 (8,3)
	Brak zmian		Exufiber® Ag+	61	53 (86,9)
			Aquascel Ag Extra	12	9 (75,0)
	Zwiększenie		Exufiber® Ag+	61	0 (0,0)
			Aquascel Ag Extra	12	2 (16,7)

Stan rany i skóry wokół rany: maceracja pod opatrunkiem pierwotnym (ang. <i>maceration under the primary dressing</i>) ^a	Zmniejszenie	4 tygodnie	Exufiber® Ag+	61	16 (26,2)
			Brak zmian	Aquacel Ag Extra	12
			Exufiber® Ag+	61	39 (63,9)
	Zwiększenie		Aquacel Ag Extra	12	7 (58,3)
			Exufiber® Ag+	61	6 (9,8)
			Aquacel Ag Extra	12	0 (0,0)

^aDane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*, [^]Dane zaczerpnięte z raportu udostępnionego od Zleceniodawcy

Odsetki pacjentów, u których po 4-tygodniowym leczeniu rany przy zastosowaniu opatrunku Exufiber® Ag+, odnotowano poprawę stanu rany były zdecydowanie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej (80% vs 50%). Częstość wystąpienia wyleczenia rany była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami (6,7% vs 16,7%). Natomiast aż u 25% pacjentów z grupy kontrolnej po 4 tygodniach leczenia nie nastąpiła zmiana w stanie rany, podczas gdy w grupie ocenianej interwencji brak zmian odnotowano jedynie u 1 pacjenta (1,7%).

W przypadku oceny nieprzyjemnego zapachu z rany zarówno w grupie stosującej opatrunek Exufiber® Ag+, jak i w grupie kontrolnej stosującej opatrunek Aquacel Ag Extra, nastąpił wzrost odsetka pacjentów, u których nastąpiło zwiększenie odsetka występowania tego punktu końcowego (21,3% pacjentów w grupie ocenianej interwencji oraz 25,0% pacjentów w grupie kontrolnej).

Po 4 tygodniach stosowania opatrunku Exufiber® Ag+ odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby pacjentów z zaczerwienieniem/podrażnieniem pod opatrunkiem pierwotnym ($p=0,0078$). Należy podkreślić, iż podczas wizyty wyjściowej u 83,3% pacjentów (65 z 78 pacjentów) nie odnotowano zaczerwienienia/podrażnienia pod opatrunkiem pierwotnym, natomiast podczas ostatniej wizyty aż u 98,4% pacjentów (60 z 61 pacjentów) nie odnotowano zaczerwienienia/podrażnienia pod opatrunkiem pierwotnym. W przypadku grupy kontrolnej stosującej opatrunek Aquacel Ag Extra, nieznacznie wzrosła liczba pacjentów z zaczerwienieniem/podrażnieniem pod opatrunkiem pierwotnym (16,7% pacjentów).

5.2.3. Ocena rozmiaru rany

W badaniu *Lev-Tov 2020* jako punkt końcowy oceniano rozmiar rany: długość, szerokość oraz powierzchnię rany. Analizę przeprowadzono wyjściowo oraz w 4. tygodniu leczenia (28 dni) lub wcześniej, jeśli rana była sucha lub

zagojona. Dane dotyczące rozmiaru rany uwzględniały dane łączne dla rany przed oczyszczeniem oraz po oczyszczeniu.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Zmiana rozmiaru rany podczas ostatniej wizyty względem oceny wyjściowej (Lev-Tov 2020)

Punkt końcowy		Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	Wartość p
Zmniejszenie długości rany (mm) [^]		4 tygodnie [^]	Exufiber® Ag+	59	-11,3 (15,8)	p<0,0001
			Aquacel Ag Extra	12	-11,3 (12,8)	p=0,012
Zmniejszenie powierzchni rany ^{**} (mm ²) [^]			Exufiber® Ag+	59	-388,4 (707,6)	p<0,0001
			Aquacel Ag Extra	12	-274,7 (546,1)	p=0,18

[^]Lub wcześniej, jeśli rana była sucha lub zagojona, [^]Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*, [^]Dane zaczerpnięte z raportu udostępnionego od Zleceniodawcy, ^{**}Powierzchnię rany obliczano jako elipsę, tj. powierzchnia = (długość/2) x (szerokość/2) x π

Zarówno w przypadku grupy pacjentów, u których zastosowano opatrunek Exufiber® Ag+, jak i grupy kontrolnej z opatrunkiem Aquacel Ag Extra, po 4 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie długości oraz [REDACTED] było znamienne statystycznie względem wartości wyjściowych.

Natomiast w przypadku zmniejszenia powierzchni rany jedynie w grupie chorych poddanych 4-tygodniowej terapii opatrunkiem Exufiber® Ag+ odnotowano znamienne statystycznie zmniejszenie powierzchni rany względem początkowego pomiaru (p<0,0001).

5.2.4. Rodzaj tkanki w łożysku rany

Ponadto, autorzy badania Lev-Tov 2020 analizowali rodzaj tkanki w łożysku rany.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Rodzaj tkanki w łożysku rany (Lev-Tov 2020)

Punkt końcowy		Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana % (SD)	[REDACTED]
Procentowa zmiana zdewitalizowanych tkanek [*]		4 tygodnie [^]	Exufiber® Ag+	61	2,13 (14,73)	[REDACTED]
			Aquacel Ag Extra	12	2,5 (8,66)	[REDACTED]
Procentowa zmiana martwicy rozplywnej [*]			Exufiber® Ag+	61	-6,48 (28,20)	[REDACTED]
			Aquacel Ag Extra	12	-0,833 (6,686)	[REDACTED]
Procentowa zmiana tkanki ziarninowej [*]			Exufiber® Ag+	61	-5,33 (37,14)	[REDACTED]
			Aquacel Ag Extra	12	-18,3 (39,7)	[REDACTED]
Procentowa zmiana epitelializacji [*]			Exufiber® Ag+	61	11,4 (29,2)	[REDACTED]
			Aquacel Ag Extra	12	16,7 (38,9)	[REDACTED]

[^]Lub wcześniej jeśli rana była sucha lub zagojona, [^]Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*, [^]Dane zaczerpnięte z raportu udostępnionego od Zleceniodawcy

W obu analizowanych grupach pacjentów nastąpiło procentowe zwiększenie zdewitalizowanych tkanek (2,13% vs 2,5%). Odnotowane procentowe zwiększenie zdewitalizowanych tkanek było jednak nieistotne statystycznie zarówno w grupie pacjentów, u których zastosowano opatrunek Exufiber® Ag+, jak i w grupie kontrolnej, u której stosowano opatrunek Aquacel Ag Extra. Nieistotne statystycznie zmiany w grupie z ocenianą interwencją oraz w grupie kontrolnej obserwowano również w przypadku procentowego zwiększenia tkanki ziarninowej () w grupie Exufiber® Ag+, () w grupie Aquacel Ag Extra).

Istotne statystyczne procentowe zmniejszenie martwicy rozplywnej odnotowano natomiast w grupie analizowanej interwencji () W przypadku grupy kontrolnej po 4-tygodniowym okresie leczenia obserwowano jedynie niewielkie zmniejszenie martwicy rozplywnej (-0,833%). Świadczy to o właściwościach opatrunku Exufiber® Ag+ wspierających proces autooczyszczania.

Autorzy badania *Lev-Tov 2020* odnotowali znamienne statystycznie procentowy wzrost epitelializacji względem oceny wyjściowej w grupie pacjentów, u których zastosowano 4-tygodniową terapię z wykorzystaniem opatrunku Exufiber® Ag+ () co wskazuje na wysoką skuteczność opatrunku w leczeniu ran, jak również we wspieraniu procesów gojenia. W przypadku komparatora odnotowany wzrost nie osiągnął istotności statystycznej.

5.2.5. Częstotliwość zmian opatrunku pomiędzy wizytami

W badaniu *Lev-Tov 2020* jako punkt końcowy analizowano częstotliwość zmian opatrunku pomiędzy wizytami. Częstotliwość zmiany opatrunku była oceniana przez pielęgniarkę lub badacza.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Częstotliwość zmian opatrunku pomiędzy wizytami (*Lev-Tov 2020*)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia (SD)	()
Częstotliwość zmian opatrunku pomiędzy wizytami (zmiany opatrunku/7 dni)	4 tygodnie [‡]	Exufiber® Ag+	78	1,36 (1,77)*	()
		Aquacel Ag Extra	16	3,56 (1,56)*	()
Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	
Brak konieczności zmian opatrunku przez co najmniej 7 dni [^]	4 tygodnie [‡]	Exufiber® Ag+	76	40 (52,6)	
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)	

[‡]Lub wcześniej jeśli rana była sucha lub zagojona, ^{*}Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*, [^]Dane zaczerpnięte z raportu udostępnionego od Zleceniodawcy

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż średnia liczba zmian opatrunku w ciągu 7 dni była zdecydowanie niższa w grupie pacjentów stosujących opatrunek Exufiber® Ag+ w porównaniu do grupy kontrolnej, u której zastosowano opatrunek Aquacel Ag Extra (1,36 vs 3,56). Ponadto, należy podkreślić, iż jedynie w grupie ocenianej interwencji odnotowano brak konieczności zmian opatrunku przez co najmniej 7 dni. Aż u 52,6% pacjentów z grupy badanej nie nastąpiła zmiana opatrunku pierwotnego przez co najmniej 7 dni.

5.2.6. Zmiana opatrunku pierwotnego z powodu przeciekania

W próbie klinicznej *Lev-Tov 2020* oceniano konieczność zmiany opatrunku pierwotnego z powodu przeciekania.

5.2.8. Łatwość stosowania i parametry techniczne opatrunku

Autorzy badania *Lev-Tov 2020* poddali ocenie łatwość stosowania oraz parametry techniczne zastosowanego opatrunku. Obsługa i parametry techniczne opatrunków były oceniane przez pielęgniarkę lub badacza w uporządkowanych zmiennych kategorycznych: bardzo słabo, słabo, dobrze, bardzo dobrze oraz nie oceniono.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące łatwości stosowania i parametrów technicznych opatrunku dla kategorii „bardzo dobrze” po 4 tygodniach stosowania opatrunków Exufiber® Ag+ oraz Aquacel Ag Extra.

Tabela 28. Łatwość stosowania i parametry techniczne opatrunku po 4 tygodniach stosowania opatrunków Exufiber® Ag+ oraz Aquacel Ag Extra (*Lev-Tov 2020*)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Bardzo dobra łatwość nakładania opatrunku*	4 tygodnie	Exufiber® Ag+	63	36 [^] (57,8)
		Aquacel Ag Extra	16	11 [^] (66,7)
Bardzo dobra łatwość ściągania opatrunku bez nawilżania*		Exufiber® Ag+	63	34 [^] (56,4)
		Aquacel Ag Extra	16	10 [^] (63,6)
Bardzo dobra możliwość usunięcia w jednym kawałku*		Exufiber® Ag+	63	41 [^] (64,3)
		Aquacel Ag Extra	16	10 [^] (63,6)
Bardzo dobra zdolność do wchłaniania wysięku*		Exufiber® Ag+	63	35 [^] (55,4)
		Aquacel Ag Extra	16	9 [^] (55,6)
Bardzo dobra zdolność do pochłaniania krwi*		Exufiber® Ag+	63	37 [^] (59,2)
		Aquacel Ag Extra	16	9 [^] (55,6)
Bardzo dobra zdolność do zatrzymywania wysięku*	Exufiber® Ag+	63	34 [^] (60,7)	
	Aquacel Ag Extra	16	9 [^] (55,6)	
Bardzo dobra zdolność do zatrzymywania martwicy*	Exufiber® Ag+	63	35 [^] (55,6)	
	Aquacel Ag Extra	16	9 [^] (55,6)	
Bardzo dobra zdolność do czyszczenia łóżyska rany*	Exufiber® Ag+	63	31 [^] (49,2)	
	Aquacel Ag Extra	16	7 [^] (44,4)	
Bardzo dobra zdolność do utrzymania zrównoważonego, wilgotnego środowiska*	Exufiber® Ag+	63	32 [^] (50,0)	
	Aquacel Ag Extra	16	9 [^] (55,6)	

Bardzo dobre przyleganie do rany*	Exufiber® Ag+	63	30 [^] (48,3)
	Aquacel Ag Extra	16	10 [^] (60,0)
Ogólne doświadczenie*	Exufiber® Ag+	63	33 [^] (51,7)
	Aquacel Ag Extra	16	10 [^] (60,0)

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*, [^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zamieszczonych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż w obu analizowanych grupach odsetki pacjentów, w przypadku których pielęgniarka lub badacz ocenili łatwość stosowania i parametry techniczne zastosowanych opatrunków jako „bardzo dobre”, były wysokie i zbliżone pomiędzy grupą badaną, u której zastosowano opatrunek Exufiber® Ag+ i grupą kontrolną, u której zastosowano opatrunek Aquacel Ag Extra. Wszystkie analizowane kategorie związane z łatwością stosowania oraz parametrami technicznymi opatrunku zostały ocenione jako „bardzo dobre” przez cały okres trwania badania.

5.2.9. Wygoda, dopasowanie i akceptowalność opatrunków przez pacjenta

Wygoda, dopasowanie i akceptowalność opatrunków zostały ocenione przez pacjentów w uporządkowanych zmiennych kategoriach: bardzo słabo, słabo, dobrze, bardzo dobrze oraz nie oceniono.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wygody, dopasowania i akceptowalności opatrunków dla kategorii „bardzo dobrze” po 4 tygodniach stosowania opatrunków Exufiber® Ag+ oraz Aquacel Ag Extra lub wcześniej, jeśli rana była sucha lub zagojona.

Tabela 29. Wygoda, dopasowanie oraz akceptowalność opatrunków (Lev-Tov 2020)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n
Wygoda podczas noszenia*	4 tygodnie [^]	Exufiber® Ag+	63	28 [^]
		Aquacel Ag Extra	16	11 [^]
Łatwość poruszania się podczas stosowania opatrunku pierwotnego*		Exufiber® Ag+	63	26 [^]
		Aquacel Ag Extra	16	11 [^]
Pozostawianie opatrunku pierwotnego na miejscu*		Exufiber® Ag+	63	31 [^]
		Aquacel Ag Extra	16	9 [^]
Brak odczucia klucia i pieczenia podczas noszenia opatrunku pierwotnego*		Exufiber® Ag+	63	55 [^]
		Aquacel Ag Extra	16	16 [^]
Ogólne doświadczenie*	Exufiber® Ag+	63	29 [^]	
	Aquacel Ag Extra	16	10 [^]	

[^]Lub wcześniej jeśli rana była sucha lub zagojona, *Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*, [^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można zauważyć, iż liczba pacjentów, którzy ocenili „bardzo dobrze” wygodę, dopasowanie oraz akceptowalność opatrunków była zdecydowanie wyższa w grupie stosującej opatrunek Exufiber® Ag+ w porównaniu do grupy kontrolnej.

5.3. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs ang. *adverse events*);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. *serious adverse events*);
- Niekorzystne efekty wyrobu (ADE ang. *adverse device effect*);
- Ciężkie niekorzystne efekty wyrobu (SADE ang. *serious adverse device effect*);
- Uszkodzenie wyrobu (DD ang. *device deficiency*);
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Dane na temat zdarzeń niepożądanych zbierano przez okres 2 lat (okres włączania pacjentów oraz okres *follow-up*). Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 12.3).

5.3.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Lev-Tov 2020* analizowano odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, niekorzystne efekty wyrobu, ciężkie niekorzystne efekty wyrobu, uszkodzenie wyrobu oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane (*Lev-Tov 2020*)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem*		Exufiber® Ag+	78	7 (9,0)
		Aquacel Ag Extra	16	1 (6,3)
Zgony*		Exufiber® Ag+	78	0 (0)
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*, [^]Dane zaczerpnięte z raportu udostępnionego od Zleceniodawcy

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa opatrunku Exufiber® Ag+ jest podobny do profilu bezpieczeństwa opatrunku Aquacel Ag Extra.

Również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona między porównywanymi grupami

5.3.2. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane

Ponadto, w badaniu *Lev-Tov 2020* analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane* (*Lev-Tov 2020*)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Zapalenie tkanki łącznej (ang. <i>cellulitis</i>)	2 lata	Exufiber® Ag+	78	1 (1,28) [*]
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)
Przetoka tętniczo-żylna		Exufiber® Ag+	78	1 (1,28) [*]
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)
Niezdolność do jedzenia		Exufiber® Ag+	78	1 (1,28) [*]
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)
Rewizyjna amputacja transmetatarsalna prawej kończyny dolnej		Exufiber® Ag+	78	1 (1,28) [*]
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)
Omdlenie		Exufiber® Ag+	78	1 (1,28) [*]
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)
Uszkodzenie nerek	Exufiber® Ag+	78	1 (1,28) [*]	
	Aquacel Ag Extra	16	0 (0)	
Zapalenie płuc	Exufiber® Ag+	78	1 (1,28) [*]	
	Aquacel Ag Extra	16	0 (0)	
Duszność	Exufiber® Ag+	78	1 (1,28) [*]	
	Aquacel Ag Extra	16	0 (0)	
Infekcja stopy nieobjętej badaniem	Exufiber® Ag+	78	1 (1,28) [*]	
	Aquacel Ag Extra	16	1 (6,25) [*]	

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*, ^{*}Hospitalizacja pacjenta

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych była bardzo niska w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Należy ponadto podkreślić, iż niektóre z odnotowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych np. uszkodzenie nerek, duszność, omdlenie czy niezdolność do jedzenia mogą nie mieć związku z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+. Analizowana populacja pacjentów to pacjenci z długoletnią chorobą podstawową (np. cukrzyca), przyjmujący wiele leków, jak również z wieloma współistniejącymi chorobami. A zatem zidentyfikowane ciężkie zdarzenia niepożądane mogły pojawić się np. w przebiegu choroby podstawowej. Ponadto, liczebność grupy, w której podawano opatrunek Exufiber® Ag+ była prawie 5-krotnie wyższa, niż w przypadku pacjentów z grupy

kontrolnej otrzymujących opatrunków Aquacel Ag Extra. Powyższa dysproporcja wielkości próby pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi znajduje swoje odzwierciedlenie w obserwowanych odsetkach zdarzeń niepożądanych.

5.3.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Poszczególne zdarzenia niepożądane* (Lev-Tov 2020)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca	2 lata	Exufiber® Ag+	78	1 (1,28)
		Aquacel Ag Extra	16	1 (6,25)
Choroba tętnic obwodowych		Exufiber® Ag+	78	1 (1,28)
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)
Nudności		Exufiber® Ag+	78	1 (1,28)
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)
Przeziębienie [‡]		Exufiber® Ag+	78	1 (1,28)
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)
Gorączka		Exufiber® Ag+	78	1 (1,28)
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)
Ból ocenianej rany		Exufiber® Ag+	78	4 (5,13)
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)
Ból niezwiązany z ocenianą raną		Exufiber® Ag+	78	2 (2,56)
		Aquacel Ag Extra	16	0
Zapalenie tkanki łącznej (ang. <i>cellulitis</i>) nieocenianej rany		Exufiber® Ag+	78	1 (1,28)
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)
Zapalenie tkanki łącznej (ang. <i>cellulitis</i>) ocenianej rany		Exufiber® Ag+	78	0 (0)
		Aquacel Ag Extra	16	0 (0)
Infekcja ocenianej rany		Exufiber® Ag+	78	2 (2,56)
		Aquacel Ag Extra	16	1 (6,25)
Zapalenie szpiku	Exufiber® Ag+	78	0 (0)	
	Aquacel Ag Extra	16	1 (6,25)	
Swędzenie nieocenianej rany	Exufiber® Ag+	78	1 (1,28)	
	Aquacel Ag Extra	16	0 (0)	
Maceracja rany	Exufiber® Ag+	78	2 (2,56)	
	Aquacel Ag Extra	16	0 (0)	
Wystąpienie nowego owrzodzenia	Exufiber® Ag+	78	1 (1,28)	
	Aquacel Ag Extra	16	0 (0)	

*Dane zaczerpnięte ze strony [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), SObjawy przeziębienia lub grypy

Analizując dane zamieszczone w powyższej tabeli można stwierdzić iż, w przypadku pacjentów stosujących opatrunek Exufiber® Ag+ do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: ból ocenianej rany (5,13%), ból niezwiązany z ocenianą raną (2,56%), infekcja ocenianej rany (2,56%) oraz maceracja rany (2,56%). Natomiast w przypadku grupy kontrolnej, u której zastosowano opatrunek Aquacel Ag Extra najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (6,25%), infekcja ocenianej rany (6,25%) oraz zapalenie szpiku (6,25%). Należy podkreślić, iż wymienione zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+ mogą być efektem wsparcia procesów autooczyszczania rany. Ponadto, liczebność grupy, w której podawano opatrunek Exufiber® Ag+ była prawie 5-krotnie wyższa, niż w przypadku pacjentów z grupy kontrolnej otrzymujących opatrunek Aquacel Ag Extra. Powyższa dysproporcja wielkości próby pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi znajduje swoje odzwierciedlenie w obserwowanych odsetkach zdarzeń niepożądanych (np. dla infekcji ocenianej rany (n/N) w grupie Exufiber® Ag+: 2/78 → 2,56% vs Aquacel Ag Extra: 1/16 → 6,25%).

6. EXUFIBER® AG+ W ZAPOBIEGANIU TWORZENIA SIĘ BIOFILMU –BADANIA IN VIVO (MODEL ZWIERZĘCY)

Biofilm będący głównym powodem infekcji i przewlekłego stanu zapalnego ran charakteryzuje się słabą reakcją na terapie przeciwestrojkowe miejscowe i ogólnoustrojowe. Jest wielogatunkowym źródłem drobnoustrojów, które w sposób niekontrolowany i niezahamowany namnażają się i powodują zatrzymanie procesów gojenia a często pogorszenie stanu rany. Biofilm jest trudny do wyeliminowania i wymaga proaktywnego podejścia przy jego kontroli [28].

Ok. 78,2% ran przewlekłych stanowią rany z biofilmem, który przyczynia się do spowolnienia, a nawet zatrzymania procesu gojenia [29, 30, 31].

Zgodnie z wytycznymi [29, 32], niezwykle ważne jest mechaniczne oczyszczenie rany, szczególnie rany głębokiej i stosowanie opatrunku, który będzie zapobiegał odtwarzaniu struktury biofilmowej. Jedynym sposobem usunięcia biofilmu jest oczyszczenie mechaniczne polegające na przerwaniu struktury dojrzałego biofilmu, usunięcie jej i stosowanie opatrunku z substancją bakteriobójczą, które będą zapobiegać odtwarzaniu biofilmu [29, 30].

W związku z powyższym, w przypadku ran trudno gojących się kluczowy jest wybór opatrunku takiego jako Exufiber® Ag+, zaprojektowanego m. in. w celu zapobiegania odtwarzania się biofilmu.

Opatrunek Exufiber® Ag+ zawiera w swoim składzie substancję bójczą wobec drobnoustrojów, którą jest siarczan srebra.

W oparciu o zidentyfikowane w ramach wyszukiwania dowody naukowe oraz materiały otrzymane od Zleceniodawcy siarczan srebra jest najlepszym nośnikiem kationów srebra [36], nie wymagającym aktywacji (kationy uwalniają się pod wpływem wilgotnego środowiska).

Należy zaznaczyć iż większość badań dotyczących właściwości przeciwbiofilmowych opatrunków dokonywana jest w warunkach *in vitro*, na wyhodowanym biofilmie. Wynika to głównie z trudnością diagnostyki i obserwacji biofilmu na organizmie żywym oraz z kosztami związanymi z oceną biofilmu na organizmie żywym. Opatrunek Exufiber® Ag+ jako jedyny ma badania prowadzone *in vivo* na modelu zwierzęcym uwzględniającym warunki fizjologiczne organizmu żywego tj. produkcję wysięku, przewlekły stan zapalny, zaburzone procesy gojenia, obecność matrix glikoproteinowej produkowanej przez bakterie oraz, co kluczowe, fizjologiczne uzjadliwienie się i zmiany metaboliczne drobnoustrojów w strukturze biofilmu wyhodowanej *in vivo*.

6.1. Wyniki wyszukiwania

Celem niniejszego rozdziału jest ocena właściwości bójczych i przeciwbiofilmowych opatrunku Exufiber® Ag+ zawierającego w swoim składzie siarczan srebra względem innych opatrunków lub braku leczenia w oparciu o zidentyfikowane dowody naukowe, dostępne na modelach zwierzęcych (*in vivo*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano badanie na modelu zwierzęcym (*in vivo*), którego wyniki zostały przedstawione w publikacji Davies 2019 [33] oraz posterze konferencyjnym Gil 2017 [34].

Celem zidentyfikowanego badania na modelu zwierzęcym była ocena właściwości przeciwbiofilmowych żelującego opatrunku włóknistego (ang. *gelling fiber dressing*; GFD) zawierającego siarczan srebra czyli Exufiber® Ag+ w porównaniu z innymi opatrunkami, tj. GFD bez srebra (ang. *gelling fiber dressing coated with*

hydroxypropyl cellulose non- Ag) oraz Aquacel Ag+ Extra (ang. Hydrofiber®, dressing with silver; HFD Ag+), jak również grupą kontrolną (brak leczenia).

W oparciu o informacje otrzymane od Zleceniodawcy, opatrunek Exufiber® Ag+ jest opatrunkiem, który jako jedyny posiada badania na modelu zwierzęcym (*in vivo*).

Wyniki niniejszego badania w oparciu o publikację Davies 2019 oraz poster konferencyjny Gil 207 przedstawiono poniżej.

6.1.1. Publikacja Davies 2019

6.1.1.1. Cel/metodyka badania

Celem badania *in vivo* przedstawionego w publikacji Davies 2019 była ocena właściwości przeciwbiofilmowych opatrunku zbudowanego z włókien poliwinylanu (technologia Hydrolock®) z siarczanem srebra w zakresie szczepu głównego patogenu ran tj. pałeczki ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) [33].

W badaniu Davies 2019 uczestniczyły dwa zwierzęta (samice świni domowej ważące od 45-65 kg), bez obecności patogenów charakterystycznych dla niniejszego gatunku. Ocenie poddano 104 rany (po 52 na każde zwierzę) o wymiarach 10 mm × 7 mm × 1,0 mm w okolicy przykregowej i na klatce piersiowej, oddzielone od siebie o 4-5 cm. Rany zostały podzielone na 4 grupy po 12 ran oraz cztery dodatkowe rany służące do wyjściowego oznaczenia liczby bakterii 24 godziny po zakażeniu.

Następnie zawieszynę zawierającą szczep *Pseudomonas aeruginosa* (25 µL/10⁸ CFU/mL), umieszczono w środku każdej rany, następnie pokryto okluzyjną folią poliuretanową. Rany pozostawiono zakryte na 24h w celu stworzenia warunków do namnażania się bakterii i powstania struktury biofilmowej. Następnie na powstałe rany zastosowano 3 rodzaje opatrunków, natomiast w grupie kontrolnej nie zastosowano leczenia:

- Exufiber® Ag+(GFD);
- GFD bez Ag (ang. *gelling fiber dressing coated with hydroxypropyl cellulose non- Ag*);
- Aquacel Ag+ Extra (ang. *dressing with silver*; HFD Ag+);
- Grupa kontrolna (brak leczenia).

Na każdą z ran zastosowano opatrunek o wymiarach 5cm ×5 cm. Długość obserwacji wynosiła 7 dni.

6.1.1.2. Działanie przeciwbakteryjne (*Pseudomonas aeruginosa*)

W publikacji Davies 2019 analizowano zdolność poszczególnych opatrunków do zapobiegania odtwarzaniu się biofilmu bakteryjnego zawierającego szczep pałeczki ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*).

Punkt końcowy analizowano po 3, 5 oraz 7 dniu obserwacji.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wpływ opatrunku Exufiber® Ag+ vs inne opatrunki vs brak leczenia w zapobieganiu odtwarzaniu się biofilmu *Pseudomonas aeruginosa* [33]

Okres	Intrwencja	Wartość wyjściowa Log CFU/g*	Zmiana Log CFU/g względem wartości wyjściowej	Efekt leczenia względem wartości wyjściowej	Istotność statystyczna (p)
Dzień 3	Exufiber® Ag+ (GFD)		-1,32 (± 0,09)	Redukcja biofilmu	Wynik istotny statystycznie (p<0,05)
	GFD bez Ag	6,94 (±0,59)	bd	-	-
	Aquacel Ag+ Extra (HFD Ag+)		bd	-	-

	Grupa kontrolna (brak leczenia)		+1,59 (\pm 0,24)	Wzrost biofilmu	Wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)
Dzień 5	Exufiber® Ag+ (GFD)	6,94 (\pm 0,59)	-2,19 (\pm 0,08)	Redukcja biofilmu	Wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)
	GFD bez Ag		-0,51 (\pm 0,05)	Redukcja biofilmu	Brak istotności statystycznej (NS)
	Aquacel Ag+ Extra (HFD Ag+)		-0,15 (\pm 0,15)	Redukcja biofilmu	Brak istotności statystycznej (NS)
	Grupa kontrolna (brak leczenia)		+1,2 (\pm 0,25)	Wzrost biofilmu	Wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)
	Exufiber® Ag+ (GFD)		-3,96 (0,18)	Redukcja biofilmu	Wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)
Dzień 7	GFD bez Ag	6,94 (\pm 0,59)	bd	bd	bd
	Aquacel Ag+ Extra (HFD Ag+)		-1,36 (0,11)	Redukcja biofilmu	bd
	Grupa kontrolna (brak leczenia)		+0,19 (bd)	Wzrost biofilmu	bd

*Wartość wyjściową oceniano po 24 godzinach od zakażenia rany szczepem *Pseudomonas aeruginosa*, CFU (ang. colony-forming unit) – jednostka określająca liczbę mikroorganizmów lub komórek w materiale badanym przy zastosowaniu posiewu polegającego na możliwie równomiernym rozproszczeniu próbki materiału na lub w pożywce w taki sposób, aby (w idealnym przypadku) wszystkie mikroorganizmy leżały samotnie i w oddaleniu od siebie, tworząc przez rozmnażanie każdorazowo jedną kolonię; Log CFU/g: liczbę bakterii podawano jako logarytm jednostek tworzących kolonie/g; GFD-żelujący opatrunek włóknisty (ang. gelling fiber dressing); HFD Ag+: opatrunek w technologii Hydrofiber® z dodatkiem srebra (ang. Hydrofiber®, dressing with silver, benzethonium chloride, and ethylenediaminetetraacetic acid; EDTA); bd: brak danych; NS: nieistotny statystycznie; p: istotność statystyczna

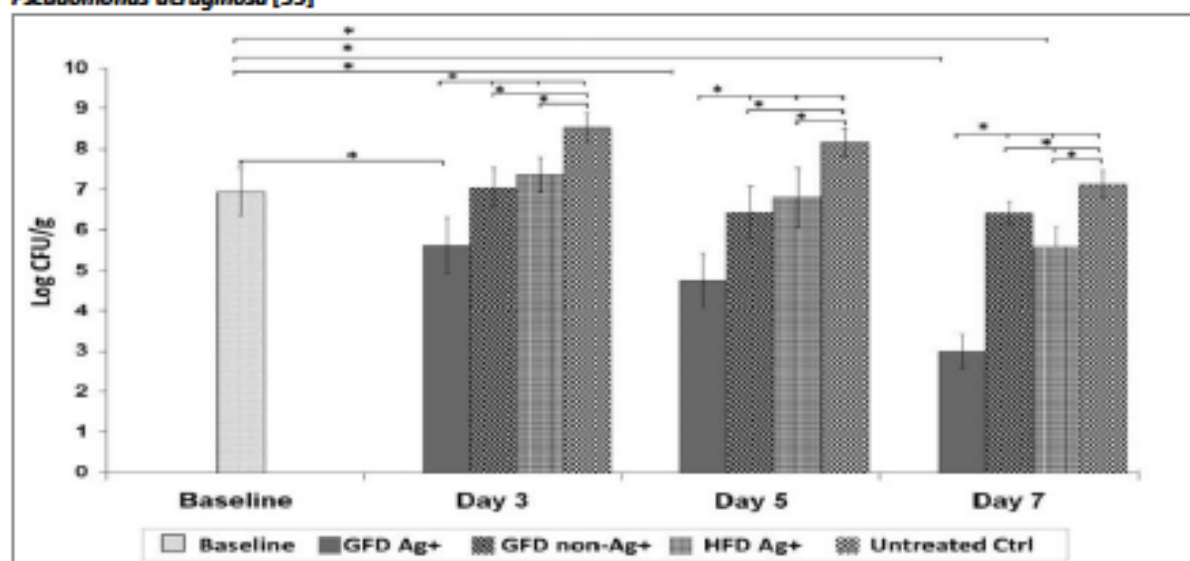
W oparciu o powyższe dane należy wnioskować, iż ilość bakterii *Pseudomonas aeruginosa* w strukturze biofilmowej na początku obserwacji jest porównywalna we wszystkich ocenianych grupach.

Zastosowanie opatrunku Exufiber® Ag+ (zawierającego siarczan srebra) jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną pozwalającą na istotną statystycznie redukcję chorobotworczych bakterii *Pseudomonas aeruginosa* względem wartości wyjściowej liczby, zarówno po 3, 5, jak również 7 dniach terapii.

W oparciu o dane przedstawione w publikacji Davies 2019, pozostałe analizowane opatrunki, tj. GFD oraz HFD Ag+ redukują liczebność drobnoustrojów w biofilmie bakteryjnym, je jednak niniejsza redukcja jest znacznie niższa oraz nie wykazuje istotności statystycznej.

Graficzne przedstawienie danych pochodzących z publikacji Davies 2019, oceniających wielkość wpływu poszczególnych opatrunków względem grupy kontrolnej (bez leczenia) w zapobieganiu odtwarzaniu się biofilmu *Pseudomonas aeruginosa* uwzględniono poniżej.

Wykres 23. Opatrunek Exufiber® Ag+ vs inne opcje terapeutyczne oraz brak leczenia w zapobieganiu odtwarzania biofilmu *Pseudomonas aeruginosa* [33]



* $p < 0,05$

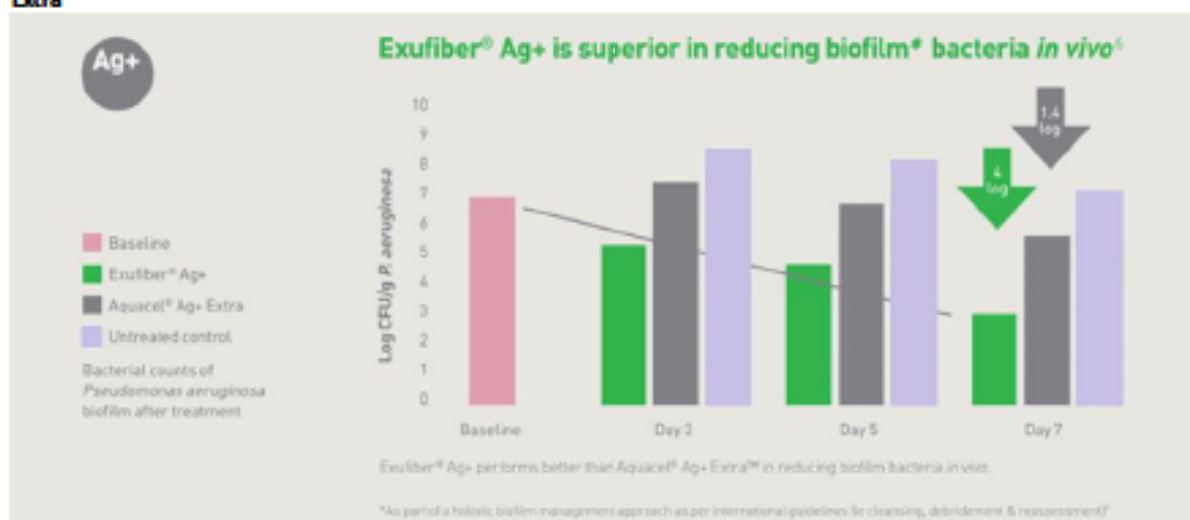
Podczas 7-dniowego okresu leczenia, ilość obserwowanych w strukturze biofilmu bakterii *P. aeruginosa* jest istotnie statystycznie niższa względem pozostałych opatrunków będących przedmiotem analizy, jak również względem grupy kontrolnej, u której nie zastosowano leczenia ($p < 0,05$).

Opatrunek Exufiber® Ag+ wykazuje znacznie lepsze niż Aquacel Ag+ Extra właściwości przeciwbakteryjne, a tym samym lepsze właściwości przeciwbiofilmowe, tj. efektywne działanie bójcze utrzymujące się nawet w 7 dobie, zapobiegające namnażaniu się bakterii *P. aeruginosa* oraz zapobiegające odnowie i tworzeniu biofilmu.

Na podstawie danych udostępnionych przez Zleceniodawcę, jak również dostępnych na stronie www.woundcare-today [35, 37] należy wnioskować, iż zastosowanie opatrunku Exufiber® Ag+ skutkuje wyższym potencjałem bójczym jak również utrudnia wzrost i odbudowę biofilmu, co potwierdza znacznie niższa względem Aquacel Ag+ Extra liczba żywych bakterii *Pseudomonas aeruginosa* obserwowanych po 7 dniach terapii. Obserwowana redukcja liczebności komórek bakteryjnych wynosi 4 Log CFU/g w przypadku opatrunku Exufiber® Ag+ vs 1,4 Log CFU/g w przypadku opatrunku Aquacel Ag+ Extra.

Dane dotyczące punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 24. Zapobieganie odtwarzaniu się biofilmu *Pseudomonas aeruginosa*; opatrunek Exufiber® Ag+ vs Aquacel Ag+ Extra



Dane przedstawione powyżej wskazują na istotną redukcję obciążenia bakteryjnego względem poziomu wyjściowego już w 3. dniu terapii u pacjentów, którym zaaplikowano opatrunek Exufiber Ag+ , w przeciwieństwie do obserwowanego wzrostu (!) liczby bakterii u chorych, którym zaaplikowano opatrunek Aquacel Ag+ Extra

6.1.2. Poster konferencyjny *Gil 2017*

6.1.2.1. Cel/metodyka

W posterze konferencyjnym *Gil 2017* analizowano skuteczność opatrunku Exufiber® Ag+ (GFD) względem opatrunku GFD bez srebra, opatrunku Aquacel Ag+ Extra, jak również grupy kontrolnej, w zapobieganiu powstawania biofilmu zawierającego szczepy opornych na metycylinę bakterii *Staphylococcus aureus* (MRSA). Liczbę bakterii w zależności od stosowanej interwencji przedstawiono jako logarytm redukcji jednostek tworzących kolonie/g czyli jako Log CFU/g [34].

Ocenie poddano 52 rany o wymiarach 10mm × 7mm × 1,0 mm (na każde zwierzę). Rany zostały podzielone na 4 grupy po 12 ran oraz cztery dodatkowe rany służące do wyjściowego oznaczenia liczby bakterii 24 godziny po zakażeniu.

Następnie zawieszinę zawierającą szczepy opornych na metycylinę bakterii *Staphylococcus aureus*; MRSA (25µL/10⁶CFU/mL), umieszczono w środku każdej rany, następnie pokryto folią poliuretanową. Rany pozostawiono zakryte na 24h w celu namnażania się bakterii i powstania struktur biofilmu. Następnie na powstałe rany zastosowano 3 rodzaje opatrunków, natomiast w grupie kontrolnej nie zastosowano leczenia.

6.1.2.2. Działanie przeciwbakteryjne (oporny na metycylinę *Staphylococcus aureus*)

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Ocena zdolności opatrunku Exufiber® Ag+ vs inne opatrunki i brak leczenia w zapobieganiu odtwarzaniu się biofilmu *Staphylococcus aureus* [34]

Okres obserwacji	Intrwencja	Wartość wyjściowa Log CFU/g*	Wartość Log CFU/g	Zmiana względem wartości wyjściowej [†] ;p	Zmiana w strukturze biofilmu względem wszystkich ocenianych grup, p

Dzień 3	Exufiber® Ag+(GFD)	7,63	6,71	-0,92; p<0,05	Istotna statystycznie (p<0,05)
	GFD bez Ag		7,18	-0,45; NS	NS
	Aquacel Ag+Extra (HFD Ag+)		7,62	-0,01; NS	NS
	Grupa kontrolna		8,09	+0,46; NS	NS
Dzień 5	Exufiber® Ag+(GFD)	7,63	6,07	-1,56; p<0,05	Istotna statystycznie (p<0,05)
	GFD bez Ag		7,07	-0,56; p<0,05	NS
	Aquacel Ag+Extra (HFD Ag+)		6,69	-0,94; p<0,05	NS
	Grupa kontrolna		7,86	+0,23; NS	NS
Dzień 7	Exufiber® Ag+(GFD)	7,63	5,04	-2,23; p<0,05	Istotna statystycznie (p<0,05)
	GFD bez Ag		6,72	-0,91; NS	NS
	Aquacel Ag+Extra (HFD Ag+)		6,60	-1,03; p<0,05	NS
	Grupa kontrolna		7,76	+0,03; NS	NS

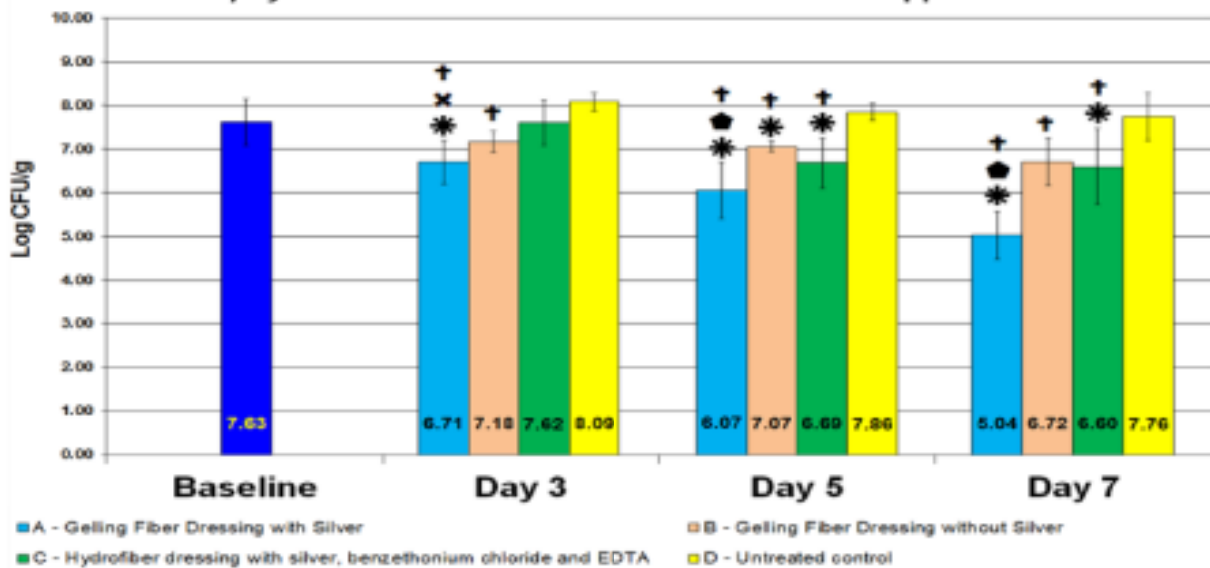
*Wartość wyjściową oceniano po 24 godzinach od zakażenia rany szczepem *Staphylococcus aureus*.; ^A Obliczono na podstawie dostępnych danych

Log CFU/g: liczbę bakterii podawano jako logarytm jednostek tworzących kolonie/g; GFD-żelujący opatrunek włóknisty (ang. *gelling fiber dressing*); HFD Ag+: opatrunek w technologii Hydrofiber® z dodatkiem srebra (ang. *Hydrofiber®, dressing with silver, benzethonium chloride, and ethylenediaminetetraacetic acid; EDTA*); NS: nieistotny statystycznie; p: istotność statystyczna

Zastosowanie opatrunku *Exufiber® Ag+* istotnie statystycznie zapobiega namnażaniu się opornych na metycylinę bakterii *Staphylococcus aureus* zarówno po 3, jak również 5 i 7 dniu leczenia, względem wartości wyjściowej (p<0,05). Należy podkreślić, iż *Exufiber® Ag+* jako jedyny spośród wszystkich ocenianych opcji interwencyjnych charakteryzuje się znaczącym wpływem w zapobieganiu formowania i odtwarzaniu się biofilmu zawierającego szczep *Staphylococcus aureus* oporne na metycylinę

Zmiana liczebności drobnoustrojów w biofilmie podczas 7-dniowego leczenia *Exufiber® Ag+* jest istotna statystycznie względem wszystkich pozostałych grup będących przedmiotem analizy. Uzyskany wynik jest korzystny dla opatrunku *Exufiber® Ag+* (p<0,05). Wyniki w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 25. Opatrunek Exufiber® Ag+ (A) vs inne opcje terapeutyczne (B, C) oraz brak leczenia (D) w zapobieganiu powstawania opornego na metycylinę biofilmu *Staphylococcus aureus* [34]

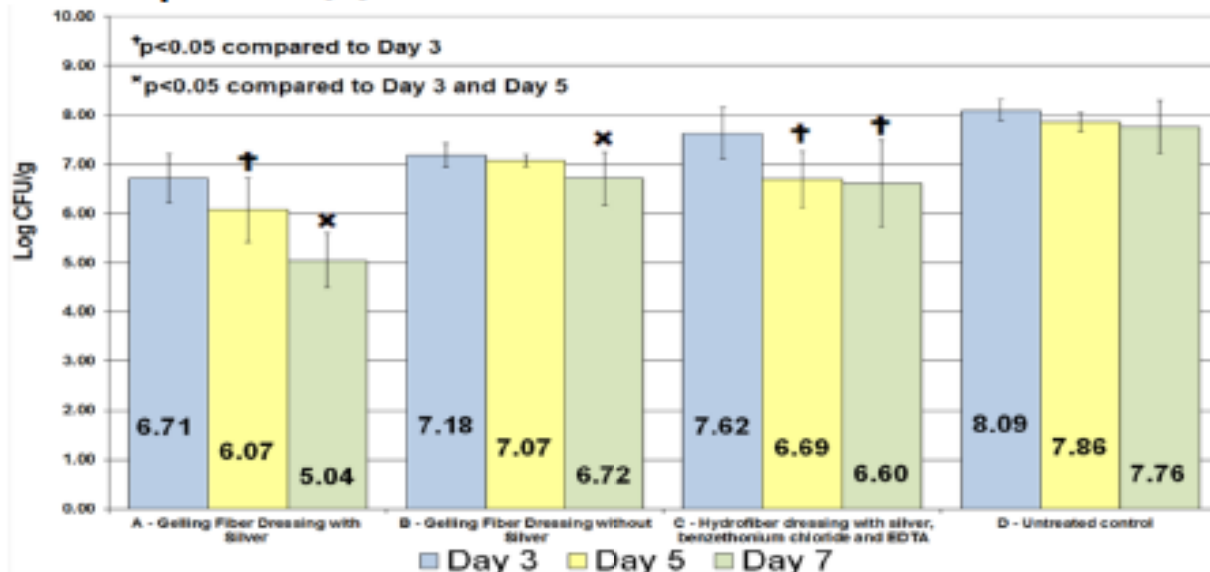


Podsumowując, zastosowanie opatrunku *Exufiber® Ag+* charakteryzuje się doskonałymi właściwościami bójczymi w zakresie szczepu *Staphylococcus aureus* opornego na metycylinę, dzięki czemu zapobiega powstawaniu i odnawianiu się dojrzałych struktur biofilmowych.

W przypadku opatrunku *Exufiber® Ag+* obserwowany jest najbardziej wyraźny, spadkowy trend jeśli chodzi o ilość szczepów MRSA obecnych w ranie w zależności od długości leczenia. Obecność bakteryjnych szczepów MRSA w dniu 5 jest istotnie statystycznie niższa względem ilości MRSA obserwowanej w dniu 3 ($p < 0,05$). Ponadto, liczba obserwowanych MRSA w dniu 7 jest istotnie statystycznie niższa względem ilości MRSA obserwowanej w dniu 3 i 5 ($p < 0,05$). Potwierdza to utrzymujące się nawet w 7 dobie działanie bójcze i przeciwbiofilmowe opatrunku *Exufiber® Ag+* z siarczanem srebra.

Wyniki dotyczące niniejszego punktu końcowego, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 26. Opatrunek Exufiber® Ag+ (A) vs inne opcje terapeutyczne (B, C) oraz vs brak leczenia (D) w zapobieganiu odtwarzaniu się struktur MRSA [34]



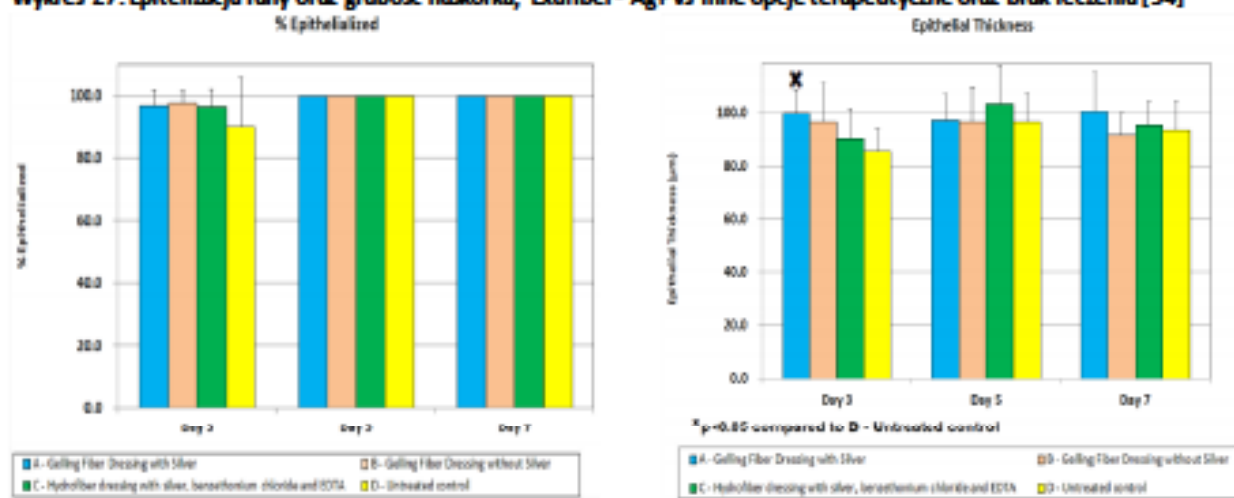
W oparciu o informacje przedstawione w posterze konferencyjnym *Gil 2017*, 7-dniowe stosowanie opatrunku *Exufiber® Ag+* pozwala na 99,81% redukcję biofilmu zawierającego szczepy *Staphylococcus aureus* oporne na metycylinę względem grupy kontrolnej, w której nie zastosowano leczenia.

6.1.2.3. Epitelizacja rany

W posterze konferencyjnym *Gil 2017* analizowano proces epitelizacji rany, postęp w różnicowaniu tkanki oraz naskórkowanie. Wyniki dotyczące niniejszego punktu końcowego przedstawiono w postaci odsetka powierzchni rany pokrytej naskórkiem. Przeprowadzono również pomiary grubości powstałego naskóra.

Wyniki w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 27. Epitelizacja rany oraz grubość naskórka; *Exufiber® Ag+* vs inne opcje terapeutyczne oraz brak leczenia [34]



W przypadku wszystkich analizowanych opatrunków obserwowano postęp w procesie epitelizacji rany względem grupy kontrolnej, w której nie zastosowano leczenia.

Należy podkreślić, iż w 3. dniu obserwacji wyłącznie w grupie w której zastosowano opatrunek *Exufiber® Ag+* odnotowano istotną statystycznie różnicę w dojrzałości oraz grubości komórek naskórka względem pozostałych analizowanych ramion. W przypadku ran, w których zastosowano *Exufiber® Ag+* grubość nowopowstałego naskórka podczas 7-dniowej obserwacji była najwyższa.

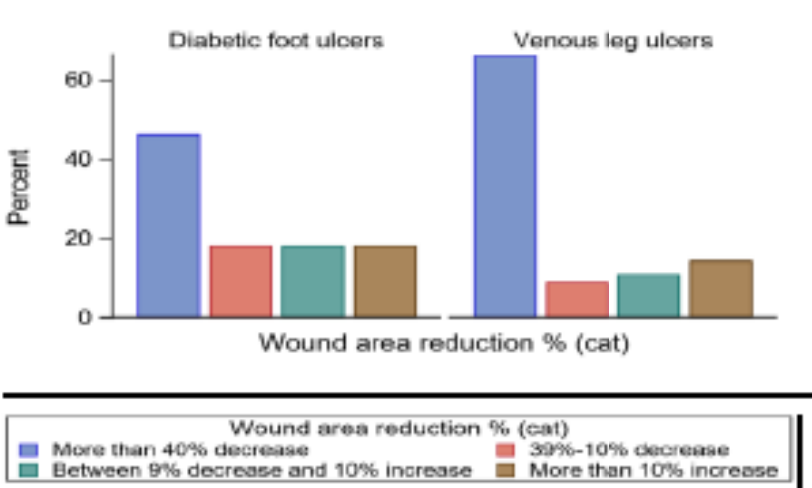
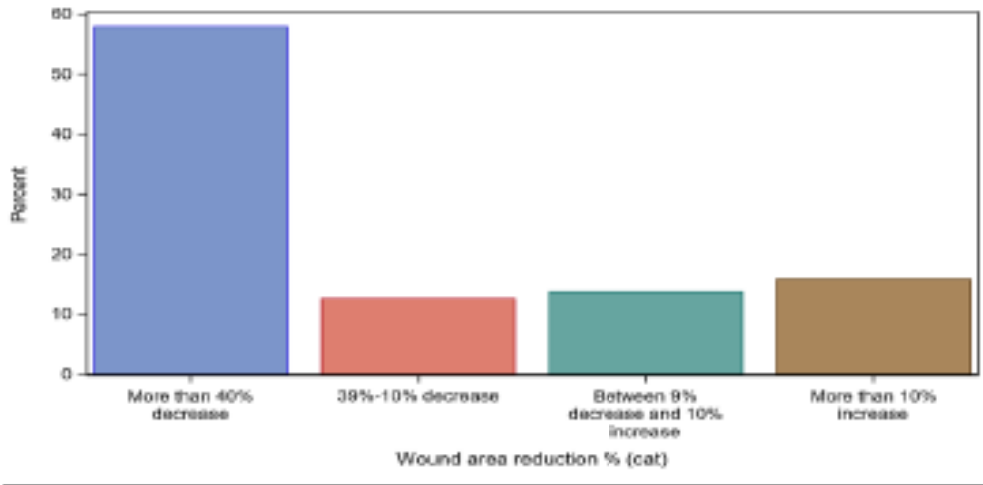
Mając powyższe na uwadze, opatrunek *Exufiber® Ag+* charakteryzuje się najszybszym działaniem w zakresie epitelizacji rany, a grubość powstałego naskórka osłaniającego ranę była najwyższa względem pozostałych analizowanych wyrobów medycznych.

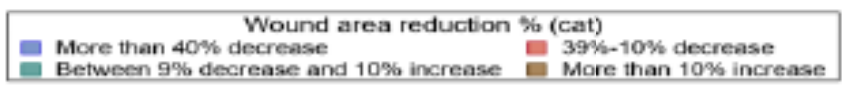
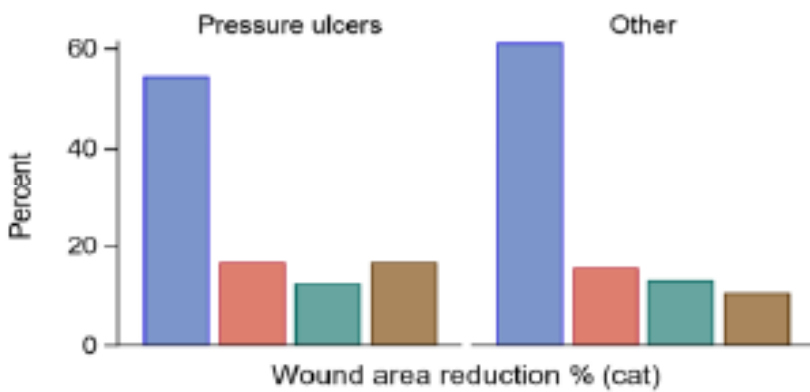
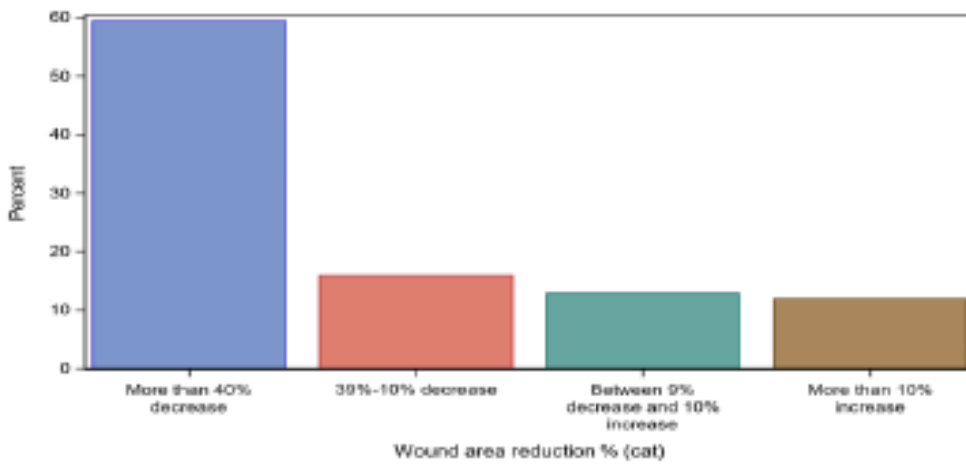
7. EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono dodatkowe dane dla opatrunku Exufiber® Ag+ pochodzące z retrospektywnego badania obserwacyjnego oraz opisów pojedynczych przypadków.

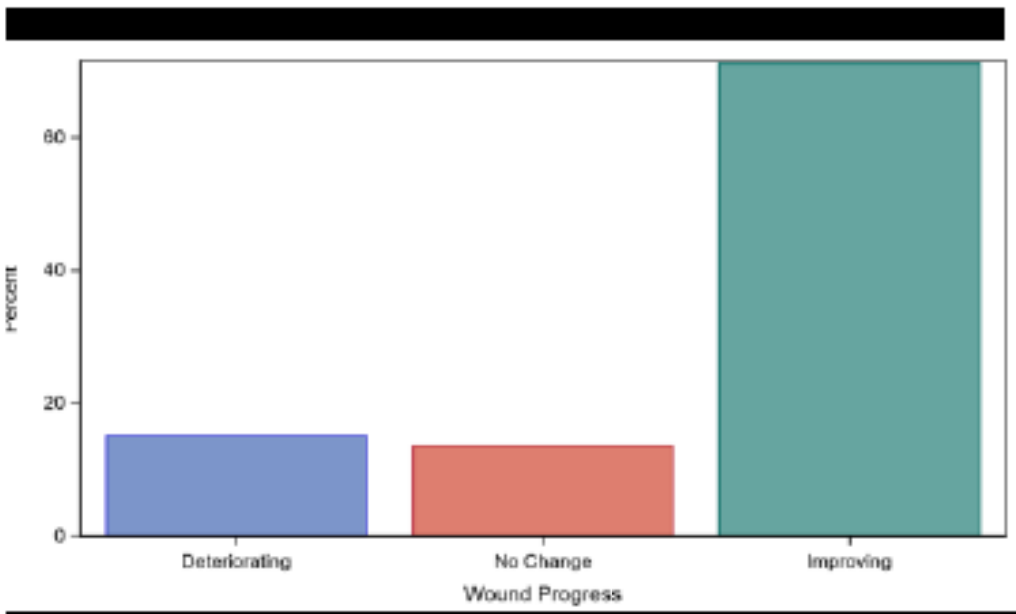
7.1. Efektywność praktyczna opatrunku Exufiber® Ag+ na podstawie badania obserwacyjnego

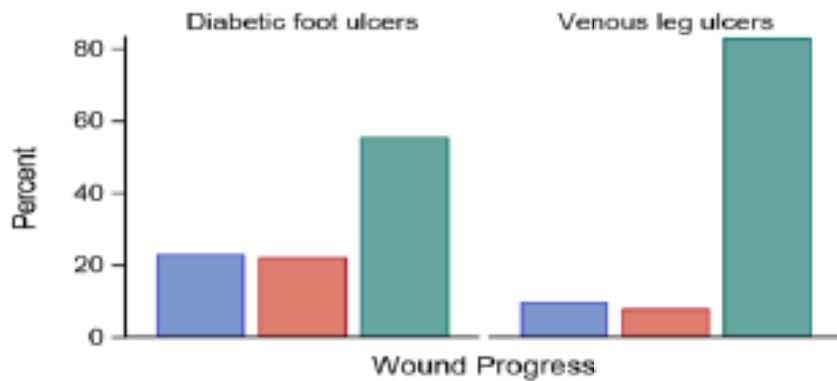
[Redacted content]



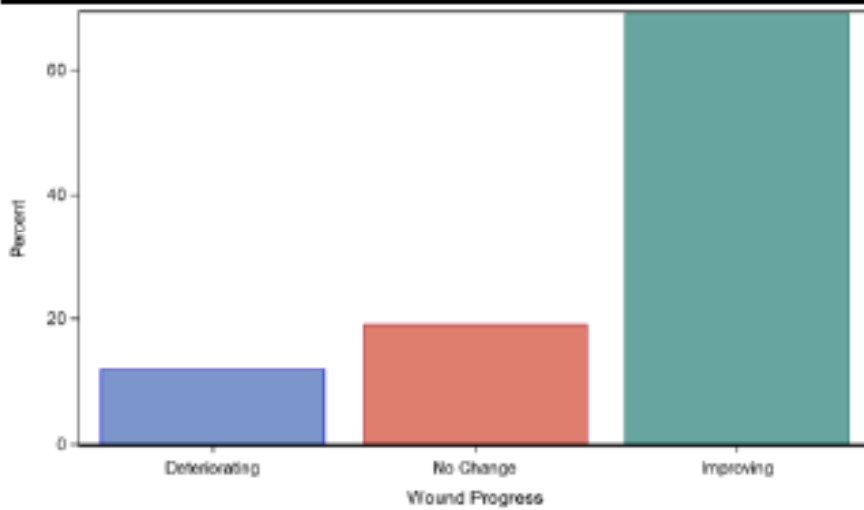


[Redacted Table Content]





Wound Progress Deteriorating No Change Improving



Wound Progress Deteriorating No Change Improving

7.2. Efektywność praktyczna opatrunku Exufiber® Ag+ na podstawie opisu pojedynczych przypadków

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania oraz danych otrzymanych od Zleceniodawcy do niniejszego rozdziału włączono:

- 7 opisów przypadków pacjentów z owrzodzeniem żylnym goleni [42, 43, 44];
- 8 opisów przypadków pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej [42, 45, 47, 48, 49, 50, 52];
- 1 opis przypadku pacjenta z wieloodłamowym złamaniem kości [46];
- 1 opis przypadku pacjenta z odleżyną III st. [51].

Powyższe prace prezentują dane z zakresu efektywności praktycznej stosowania opatrunku Exufiber® Ag+.

W poniższej tabeli zestawiono opisy poszczególnych przypadków zidentyfikowanych w dostępnej literaturze oraz udostępnionych od Zleceniodawcy.

Tabela 38. Charakterystyka przypadków leczenia pacjentów przy zastosowaniu opatrunku Exufiber® Ag+

Badanie	Nr	Charakterystyka pacjenta oraz historia choroby	Zastosowane leczenie oraz okres leczenia	Skuteczność zastosowanego leczenia	Dołączona dokumentacja fotograficzna obrazująca efekty leczenia przy zastosowaniu opatrunku Exufiber® Ag+
Owrzodzenie żyłne goleni					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<p>Rysunek 1. Stan rany wyjściowo oraz po 34 dniach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+ oraz opatrunku Mepilex Border Flex</p> 
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<p>Rysunek 2. Stan rany wyjściowo (przed oczyszczeniem) oraz po 82 dniach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+ oraz opatrunku Mepilex Border Flex</p> 

[Redacted text block]

Rysunek 3. Stan rany wyjściowo oraz po 51 dniach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+ oraz opatrunku Mepilex Border Flex



[Redacted text block]

Rysunek 4. Stan rany wyjściowo oraz po 14 dniach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+ oraz opatrunku Mepilex Transfer



Rysunek 5. Stan rany wyjściowo oraz po 15 tygodniach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+ oraz Mepilex Border



Rysunek 6. Stan rany wyjściowo oraz po 28 dniach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+ oraz

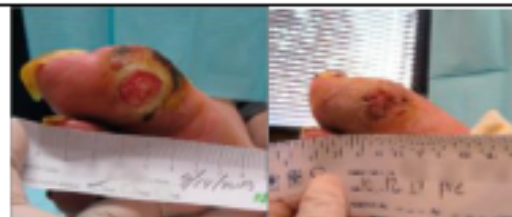


Rysunek 7. Stan rany wyjściowo oraz po 10 tygodniach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+ oraz Mepilex.



Czas wygojenia 10 tyg. versus 3 lata

Rysunek 8. Stan rany wyjściowo oraz po 28 dniach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+




Rysunek 9. Stan rany wyjściowo oraz po 28 dniach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+

	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
<p>Marzec 2021a [47]</p>	<p>3 52-letni pacjent z cukrzycą, unormowaną glikemią, z zespołem stopy cukrzycowej neuropatycznej, zlokalizowaną w okolicy podszwowej stopy lewej – pod V-tą głową kości śródstopia. Rana o średnicy 2 cm, drążąca w głąb kości śródstopia. Obecne liczne zrośnięcia wokół rany, rana zaniedbana, bladobiałe dno rany, wydeki treści ropno-surowiczej z przetoki. Rana z cechami infekcji.</p> <p>Wykonano penetrację narzędziem chirurgicznym przez chirurga, nie usunięto odcinków kostnych. U pacjenta zastosowano leczenie zgodne ze strategią TIME:</p> <p>Etap T: wykonano tyżeczkowanie przetoki, usunięto hiperkeratozy z podszwy stopy, płukano przetokę Granudacynem</p> <p>Etap I: przepłukano przetokę Granudacynem. Do przetoki zastosowano opatrunek Exufiber® Ag+, który</p>	<p>Zmiana opatrunku następowała co 2-3 dni.</p> <p>Po 2 tygodniach terapii uzyskano wyraźnie mniejszą, ok. 30% średnicę rany na podszwy stopy: z 2 cm do 1,5 cm średnicy. Odnotowano mniejszą ilość wycieku treści surowiczej. Nie stwierdzono obrzęku stopy, jak również cech infekcji. W dniu rany zaobserwowano czystą ziarninę.</p> <p>Po 45. dniach terapii uzyskano efekt</p>	<p>Rysunek 10. Stan rany wyjściowo oraz po 45 dniach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+</p> 

	<p>Odnotowano przykry zapach z rany.</p>	<p>zabezpieczono pianką Mepilexem Ag. Etap M: włókna alkoholu poliwinylowego mają wysoka chłonność i zatrzymanie wysięku dzięki tkanki w przetoce oraz na podeszwie nie były wyeksponowane na działanie wysięku. Dzięki obecności warstwy kontaktowej Safetac skóra wokół rany była zabezpieczona przed maceracją. Etap E: usunięto hiperkeratozy z brzegów rany, natłuszczano skórę Epederm, po wynaskórkowaniu rany – stosowano ochronnie Mepilex z warstwą kontaktową Safetac.</p>	<p>w postaci zagojonej przetoki, która drążyła do V-tej głowy kości śródstopia. Uzyskano płytką ranę na 0,3 cm średnicy.</p>
<p>Październik 2021 [45]</p>	<p>4</p> <p>63-letni mężczyzna z cukrzycą, leczony insuliną od 10 lat, otyły, z zespołem stopy cukrzycowej neuropatycznej (od 2018 r.). Pacjent po amputacji palca V lewej stopy, bez cech niedokrwienia kończyny, z tętnem obecnym w miejscach typowych kończyn. U pacjenta w wywiadzie wcześniejsza terapia (styczeń 2020) owrzodzenia neuropatycznego leczona roztworem polihexanidyny i opatrunkiem z włókien poliakrylanu z siarczanem srebra, celowaną antybiotykoterapią, bez zgody pacjenta na odciążenie w postaci total contact castu. U pacjenta zaprzestano leczenia, pacjent powrócił po 11 miesiącach (grudzień 2020). Wizyta nr 1 (10.12.2020 r.): owrzodzenie neuropatyczne w rzuście głowy III kości śródstopia miało wymiary 1,8 x 1,5 x 0,4 cm. W dniu rany obserwowano ziarninę, częściową martwicę, tkankę</p>	<p><u>Podczas 1. wizyty</u> zastosowano oczyszczenie mechaniczne za pomocą skalpela po wcześniejszym zastosowaniu przyłoczek. U pacjenta zastosowano opatrunek Exufiber® Ag+, zmiany opatrunku dokonywano co dwa dni.</p> <p><u>Po 3. tygodniach terapii</u>, przeprowadzono oczyszczenie rany, usunięto hiperkeratozę oraz wyplukano łożysko rany. U pacjenta zastosowano opatrunek Exufiber® Ag+ oraz Mepilex EM, zmiany opatrunku dokonywano co dwa dni.</p> <p><u>Po 6. tygodniach</u> zastosowano opatrunek z pianki poliuretanowej z warstwą kontaktową Mepilex po uprzednim oczyszczeniu i wyplukaniu łożyska rany.</p>	<p><u>Po 3. tygodniach terapii</u> rana zmniejszyła się do wymiarów: 0,9 x 0,6 x 0,3 cm. W dniu rany obserwowano ziarninę, tkankę włóknistą, nie występowała martwica. Brzegi rany były bardziej płaskie, z cechami naskórkowania. Rana ze średnim wysiękiem.</p> <p><u>Po 6. tygodniach</u> dzięki zastosowanemu leczeniu udało się opanować infekcję, łożysko rany wypełniło się ziarniną oraz nastąpiło prawie całkowite jej wynaskórkowanie. Wymiary rany wynosiły: 0,2 x 0,1 x 0,1 cm, rana była naskórkująca, wysięk bardzo mały.</p>

Rysunek 11. Stan rany wyjściowo oraz po 40 dniach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+ oraz Mepilex EM





	<p>włókniste, bez otwarcia stawu. Brzeży rany były walowate, z obecnością zmian rogowaciejących na skórze wokół, krwisków, z cechami przeciężenia. Rana ze średnim wysiękiem.</p>	
<p>Mróz 2021b [48]</p>	<p>5 75-letnia kobieta ze stopą cukrzycową neuropatyczną, po amputacji palucha, z przetoką pomiędzy podszw stopy w okolicy 4. głowy kości śródstopia a przestrzenią między 4. a 3. paliczkiem. Odnotowano obecność wydzielu o treści surowiczo-krwistej. Średnica rany na podszwie stopy wynosiła 1,5 cm. W łóżysku rany występowała ziarnina.</p>	<p>U pacjentki zastosowano strategię TIME: Etap T: przeprowadzono tyżeczowanie przetoki, usunięto hiperkeratozy z podszwy stopy, przetokę przepłukano preparatem Granudacyn Etap I: zastosowano płukanie rany produktem Granudacyn. Jako sączek do przetoki zastosowano opatrunek Exufiber® Ag+, który następnie zabezpieczano opatrunkiem Mepilex Ag Etap M: odpowiednio dobrany opatrunek Exufiber® Ag+ pozwolił prawidłowo zarządzić wilgotnym środowiskiem rany. Włókna alkoholu poliwinylowego wykazują wysoką chłonność i mają zdolność zatrzymania wysięku, dzięki czemu tkanki w przetoce oraz na podszwie nie były wyeksponowane na działanie wydzieliny Etap E: usunięto hiperkeratozy z brzegów rany. Skórę wokół natuszczano za pomocą maści Epaderm. Całość mocowano za pomocą bandaża mocującego. Zmiana opatrunku następowała co 2-3 dni.</p> <p>Okres leczenia: 36 dni</p> <p>Po 3. tygodniu terapii uzyskano wyraźne zmniejszenie średnicy rany na podszwie stopy: z 1,5 cm do 0,8 cm średnicy (ok. 50%). Odnotowano minimalną ilość treści surowiczej. Nie stwierdzono obrzęku stopy. Ziarnina była czysta w dnie.</p> <p>Po 36. dniach leczenia stwierdzono całkowite wygojenie przetoki. Zarówno wlot, jak i wylot przetoki zostały całkowicie objęte naskórkiem</p>
		<p>Rysunek 12. Stan rany wyjściowo oraz po 56 dniach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+ oraz Mepilex Ag</p> 

			
<p>Data on file (Maj 2021a) [49]</p>	<p>7 60-letni mężczyzna z owrzodzeniem podszwy stopy lewej. Owrzodzenie o średnicy ok. 8cm, sięgające do tkanki podskórnej, powstało w efekcie wielogodzinnej maceracji skóry, spowodowanej pracą w przemoczonym śniegjem obuwia. Obecny obfity wysięk surowiczy z rany. Pacjent, od wielu lat cierpi na cukrzycę typu II, z neuropatią czuciową i ruchową powikłaną obustronną neuroartropatią Charcota (obecnie stopień I wg Eichenholza). Uprzednio był leczony z powodu przetoki do kikuta I-go promienia po tej samej stronie (amputacja z powodu osteomyelitis przed kilkoma laty). Chory przyjmuje przewlekłe leki na nadciśnienie tętnicze oraz Neurolipon i Cioceek w celu zatrzymania postępu neuropatii.</p>	<p>Ranę wypłukano produktem o działaniu wobec drobnoustrojów Granudacyn. Łożysko rany wypełniono opatrunkiem Exufiber Ag+. Ze względu na obfity wysięk surowiczy z rany podczas obciążania kończyny zasplikowano opatrunek wtórny Mextra Superabsorbent. Zalecono kompresjoterapię, obuwiu odciążające przodostopie i elewację kończyny, do czego pacjent stosował się rzadko. Zmiana opatrunku zalecona co 3 dni, ewentualnie częściej w przypadku przesiąknięcia opatrunku.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4,5 miesiąca</p>	<p><u>Po 7 dniach leczenia:</u> widoczne zmniejszenie powierzchni rany o blisko 50%, z szybkim narastaniem naskórka, częściowo oddzielonego od łożyska rany. W dnie widoczna żywo czerwona, czysta ziarnina. Obecny surowiczy wysięk.</p> <p><u>Po 17 dniach leczenia:</u> rana zmniejszyła się do ok. 30% początkowej powierzchni. Dno rany czyste, ziarninujące. Brzegi rany w sposób typowy dla owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej ulegają pogrubieniu i zrogowaceniu. Zaobserwowano znacznie mniej obfity wysięk.</p> <p><u>Po 47 dniach leczenia:</u> rana nadal zmniejsza się, choć zdecydowanie wolniej. Dno rany pokryte biofilmem, a na brzegach zaczyna powstawać epibole. Przymuszałnie pacjent niewystarczająco samodzielnie oczyszczał dno rany w domu. Wytyczkowano dno rany uzyskując krwawienie i opracowano skalpelem brzegi.</p> <p>Rysunek 14. Stan rany wyjściowo oraz po 4,5 miesiącach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag+ oraz opatrunku wtórnego Mextra Superabsorbent.</p> 

Po około 3 miesiącach leczenia: proces gojenia powoli postępuje. Dno rany podobnie jak przy poprzedniej wizycie pokryte włóknikiem, skolonizowane i otoczone modzelem. Wyżyczkowano dno rany i opracowano brzoży skalpelem.

Po około 4,5 miesiącach leczenia: rana całkowicie wygojona i pokryta naskórkiem.



Inne	
<p>Jakubowska 2021 [46]</p>	<p>1</p> <p>70-letni mężczyzna z wieloodłamowym złamaniem kości stopy prawej (po upuszczeniu na stopę ciężkiego przedmiotu o wadze ok. 100 kg.), z ogromnym krwiakiem, niezaopatrzonym przez prawie 3 tygodnie. Złamanie kości śródstopia zostało zaopatrzone na 3 tygodnie butem gipsowym zamkniętym.</p> <p>Podczas pierwszej wizyty (po 18 dniach od urazu) nastąpiło zdjęcie opatrunku składającego się z kompresu i maści ze srebrem oraz dokładne umycie powierzchni przodostopia. U pacjenta obserwowano obrzęknięte palce stóp oraz zmianę martwiczą, koloru żółtego i czarnego. Bolująca powierzchnia krwiaka była dość ruchoma, niezbyt bolesna. Krewiak został uwolniony, przeprowadzono dezynfekcję pola preparatem jodowym na bazie wody. Następnie dokonano nacięcia w miejscach czarnej martwicy oraz wypłukano ranę poprzez wstrzyknięcie strzykawką roztworu soli fizjologicznej. W ramach antyseptyki zastosowano przymoczek z roztworu do płukania ran Granudacyn.</p> <p>Zastosowano opatrunek pierwotny Exufiber® Ag⁺ oraz opatrunek wtórny Mepilex Ag.</p> <p>Okres leczenia: 2 miesiące</p> <p>Opatrunek był zmieniany co trzy dni. Zastosowanie właściwego opatrunku, dołączonego i włożonego w ranę, pozwoliło na znaczne zmniejszenie łożyska rany i wypływanie łoża po krwiaku.</p> <p>Po 2. miesiącach leczenia brzoży rany zamknęły się, skóra była wypielęgnowana.</p>
	

Rysunek 16. Stan rany wyjściowo oraz po ok. 2 miesiącach leczenia z zastosowaniem opatrunku Exufiber® Ag⁺ oraz opatrunku Mepilex Ag



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanego wyrobu – opatrunek Exufiber® Ag+ w terapii ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. rany głębokie) z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania wyrobu medycznego Exufiber® Ag+ poprzez identyfikację incydentów medycznych oraz zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [53].

Dodatkowo, mając na uwadze fakt, iż opatrunek Exufiber® Ag+ wykonany jest z włókien alkoholu poliwinylowego (PVA), w ramach niniejszego rozdziału, uwzględnione zostaną dane dotyczące właściwości oraz bezpieczeństwa alkoholu poliwinylowego oraz jego zastosowania w medycynie.

8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [53] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [54], w analizie zostaną zawarte informacje o zdarzeniach/działaniach niepożądanych lub incydentach medycznych pochodzące ze specyfikacji wyrobu medycznego, przeciwwskazaniach oraz możliwych interakcjach związanych z zastosowaniem wyrobu medycznego (jeśli dostępne) oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) [55]
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) [56]
- *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (www.urpl.gov.pl) [57]
- *WHO-UMC* [62]
- *Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)* [63].

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa opatrunku Exufiber® Ag+ przeszukano następujące bazy danych:

- *MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience)* [58]
- *ECRI (Device Evaluation)* [59]
- *DEAN (Database of Adverse Event Notifications)* [60]
- *EUDAMED (Medical Devices – EUDAMED; European Commission)* [61]

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.06.2021r.

Ponadto, kontaktowano się ze Zleceniodawcą, w celu uzyskania dodatkowych materiałów, które mogą mieć znaczenie w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa analizowanego wyrobu medycznego.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono w dniach 04-05.05.2021 r.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano również dane pochodzące z retrospektywnego badania obserwacyjnego dostępnego w postaci danych nieopublikowanych [*data on file*] udostępnionych od Zleceniodawcy [40, 41]. Badanie było dostępne w postaci dwóch raportów: *RS EXU AG NH 2017-18_1* [40] oraz *RS EXU AG NH 2017-18_2* [41].

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie instrukcji użytkowania Exufiber® Ag+

W podrozdziale uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania opatrunku Exufiber® Ag+ w oparciu o instrukcję użytkowania (IFU) dla wyrobu medycznego Exufiber® Ag+ [64].

Przeciwwskazanie

Wyłącznie do użytku zewnętrznego.

Środki ostrożności:

Podmiot odpowiedzialny dla Exufiber® Ag+ wskazuje na następujące środki ostrożności związane z zastosowaniem opatrunku:

- ❖ W przypadku oznak zakażenia klinicznego, należy skontaktować się z pracownikiem służby zdrowia. Opatrunek Exufiber® Ag+ nie zastępuje konieczności podjęcia ogólnego lub innego, odpowiedniego leczenia zakażeń;
- ❖ Opatrunek Exufiber® Ag+ należy stosować pod nadzorem wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia;
- ❖ Nie wolno stosować u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na srebro lub jakikolwiek in ny składnik opatrunku;
- ❖ Klinicyści / pracownicy służby zdrowia powinni mieć świadomość, że istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące przewlekłego i powtarzającego się stosowania opatrunków zawierających srebro, szczególnie u dzieci i noworodków;
- ❖ Exufiber® Ag+ może powodować przejściowe przebarwienia dna rany otaczającej skóry;
- ❖ Przed zastosowaniem radioterapii, jeżeli Exufiber® Ag+ znajduje się w obszarze, który ma zostać poddany leczeniu, opatrunek należy usunąć. Po zakończeniu zabiegu można ponownie nałożyć nowy opatrunek;
- ❖ Unikać zetknięcia z elektrodami lub żelami przewodzącymi podczas pomiarów elektronicznych, np. elektrokardiogramów (EKG) lub elektroencefalogramów (EEG);
- ❖ Nie stosować opatrunku Exufiber® Ag+ razem ze środkami utleniającymi, takimi jak np. roztwory podchlorynów lub nadtlenku wodoru;
- ❖ Nie wykazano interakcji opatrunku Exufiber® Ag+ z płynami do oczyszczania innymi, niż woda i sól fizjologiczna;

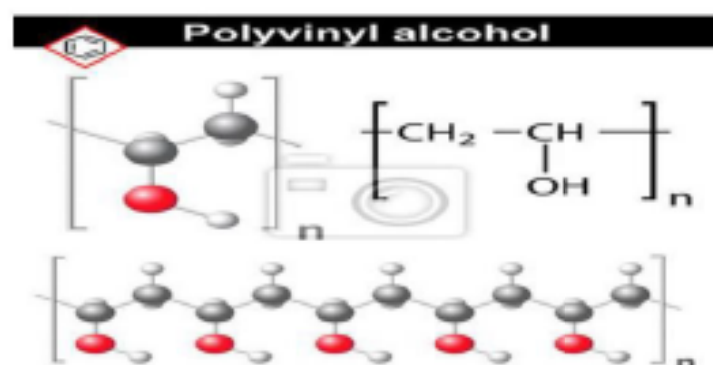
- ❖ Nie wykazano interakcji opatrunku Exufiber® Ag+ ze środkami wykorzystywanymi do leczenia zewnętrznego.

8.4. Opatrunek Exufiber® Ag+ w technologii Hydrolock® - polimer alkoholu winylowego

Opatrunek Exufiber® Ag+ wykonany w technologii Hydrolock® to polimer alkoholu winylowego otrzymywanego z polioctanu winylu, pochodnej kwasu octowego. Powszechnie stosowaną metodą otrzymywania poli(alkoholu winylowego) jest hydroliza poli(octanu winylu), syntezowanego w reakcji polimeryzacji octanu winylu uzyskiwanego z acetylenu i kwasu octowego.

Wzór strukturalny jest przedstawiono poniżej.

Rysunek 18. Wzór strukturalny alkoholu poliwinylowego



Alkohol poliwinylowy jest doskonałym polimerem emulgującym, adhezyjnym i błonotwórczym. Ma wysoką wytrzymałość na rozciąganie i bardzo dużą elastyczność, wykazuje właściwości wiążące oraz regulujące lepkość formuł. Ze względu na swoje właściwości biokompatybilne i antykoagulacyjne jest powszechnie stosowany w medycynie, m.in. jako:

- ❖ środek embolizujący w procedurach medycznych, m.in. w niechirurgicznym leczeniu raka
- ❖ substytut osocza w transfuzji krwi
- ❖ w mikrobiologii - do unieruchamiania enzymów i komórek
- ❖ farmaceutyczne zawiesiny, materiały powłokowe, podkłady maściowe
- ❖ lubrykant do kropli do oczu i twardych soczewek kontaktowych
- ❖ usieciowany hydrożel napromieniowany światłem ultrafioletowym służy do wstrzyknięcia i wypełnienia ciała szklistego oka.
- ❖ krystaliczny hydrożel PVA (alkohol poliwinylowy) może być stosowany jako sztuczny materiał chrząstny, a także jako włókno hemostatyczne [65].

Mając powyższe na uwadze, alkohol poliwinylowy wykorzystany do opracowania opatrunku Exufiber® Ag+ posiada bardzo dobre właściwości emulgujące, adhezyjne oraz błonotwórcze. Charakteryzuje się doskonałą wytrzymałością oraz elastycznością oraz jest powszechnie wykorzystywany w różnych obszarach medycyny.

8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie, EMA, FDA, URPLWMI PB, FDA WHO-UMC i MHRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych/ incydentów medycznych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [55], *Food and Drug Administration* [56], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [57], WHO-UMC [62] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [63].

W wyniku przeszukiwania stron powyższych Agencji nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o działaniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest wyrób medyczny Exufiber® Ag+.

8.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie baz danych MAUDE, ECRI, DEAN, EUDAMED

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach MAUDE, ECRI, DEAN, EUDAMED nie zidentyfikowano informacji dotyczących braku bezpieczeństwa wyrobu Exufiber® Ag+.

8.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badania obserwacyjnego

[REDACTED]

Opatrunek z włókien poliwinylanu z siarczanem srebra Exufiber® Ag+ (technologia Hydrolock®) w terapii ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. rany głębokie) z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii – analiza kliniczna

INAR

A CERTARA COMPANY

9. WNIOSKI Z ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej opatrunku z włókien poliwinylanu z siarczanem srebra, tj. Exufiber® Ag+ (technologia Hydrolock®), stosowanego w terapii ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. ran głębokich) z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii.

Populacja docelowa analizowana w raporcie dla wyrobu medycznego Exufiber® Ag+ zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Wybrana opcja terapeutyczna stanowiąca komparator dla opatrunku Exufiber® Ag+, tj. Aquacel Ag Extra (opatrunek z włókna z karboksymetylocelulozysodowej) jest:

- rekomendowany zarówno przez polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne, przedstawione szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego dla opatrunku Exufiber® Ag+[3];
- wskazywany przez ekspertów klinicznych jako właściwy komparator dla opatrunku Exufiber® Ag+ we wnioskowanej populacji pacjentów [13].

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia, opatrunek Aquacel Ag Extra jest refundowany ze środków publicznych w Polsce [14]

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [10, 11], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią ekspertów medycznych).

Szczegółowe dane dotyczące uzasadnienia wyboru komparatorów dla ocenianej interwencji przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego dla opatrunku Exufiber® Ag+ [3].

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Wnioski z analiza technologii Hydrolock® (włókna poliwinylanu), w której wykonano opatrunek Exufiber® Ag+

Wyniki randomizowanego badania klinicznego *NCT 02921750 (data on file)* [17] wskazują, iż zastosowanie opatrunku w technologii Hydrolock® stanowi skuteczniejszą opcję terapeutyczną względem technologii Hydrofiber® w zakresie redukcji powierzchni rany, poziomu bólu odczuwanego przez pacjentów zarówno podczas oczyszczania rany, jak również usuwania opatrunku. Opatrunek Exufiber® w technologii Hydrolock® jest lepiej postrzegany przez klinicystów w porównaniu z Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) pod względem wszystkich ocenianych cech wyrobu (łatwość założenia oraz usunięcia, elastyczność opatrunku, zdolność dopasowania do rany, zdolność absorpcji oraz retencji wysięku, zdolność absorpcji krwi oraz zdolność do zatrzymywania krwi oraz zdezwalizowanych tkanek).

Wyniki badania jednoramiennego *Chadwick 2016* [19], badania marketingowego *Smet 2015* [21] oraz badania kwestionariuszowego *Davies 2017* [20] wskazują, iż opatrunek Exufiber® Hydrolock stanowi skuteczną opcję terapeutyczną pozwalającą na redukcję rozmiaru rany oraz nasilenia bólu odczuwanego podczas aplikacji oraz usuwania opatrunku. Opatrunek opracowany w technologii Hydrolock® wykazuje się znaczącym wpływem w zakresie poprawy stanu skóry wokół rany oraz redukcji wysięku w stopniu umiarkowanym i obfitym. Zarówno klinicyści jak również pacjenci bardzo dobrze postrzegają opatrunek w technologii Hydrolock® pod względem wszystkich ocenianych cech wyrobu, takich jak m.in. łatwość założenia oraz usunięcia (nie rozrywa się), bardzo dobrze dopasowuje się do rany, komfortowy w użytkowaniu (brak objawów klucia oraz pieczenia), nie przywierają do rany oraz skóry wokół rany, posiada bardzo dobre zdolności do absorpcji oraz retencji wysięku. Ponad 89% klinicystów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym zadeklarowało użycie niniejszego

wyrobu medycznego w przyszłości, natomiast ponad 85% respondentów stwierdziło, iż będą rekomendować zastosowanie opatrunków Exufiber® w technologii Hydrolock® innym klinicytom. Opatrunek w technologii Hydrolock® jest skuteczną oraz bezpieczną opcją terapeutyczną w docelowej populacji pacjentów, częstość występujących zdarzeń niepożądanych była niska i nie miała związku z zastosowanym leczeniem.

Wnioski z analizy efektywności klinicznej Exufiber® Ag+ vs Aquacel Ag Extra

Wyniki prospektywnego badania *Lev-Tov 2020* wskazują, iż opatrunek Exufiber® Ag+ jest dobrze tolerowany przez pacjentów oraz posiada potwierdzoną skuteczność w zakresie usuwania wysięku, wydajności technicznej oraz doświadczenia pacjenta. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była stosunkowo niska w obu analizowanych grupach pacjentów. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz niekorzystnego efektu wyrobu była zbliżona między porównywanymi grupami. W obu analizowanych grupach pacjentów nie odnotowano wystąpienia ciężkiego niekorzystnego efektu wyrobu oraz zgonu.

Wnioski z analizy właściwości przeciwbiofilmowych opatrunku Exufiber® Ag+

Opatrunek Exufiber® Ag+ jako jedyny posiada badania *in vivo* (model zwierzęcy) potwierdzające jego działania przeciwbiofilmowe. Zawartość siarczanu srebra, jako najlepszego nośnika kationów srebra, który nie wymaga aktywacji, skutecznie zapobiega odtwarzaniu się biofilmu bakteryjnego zarówno w przypadku *Pseudomonas aeruginosa*, jak również w przypadku opornych na metycylinę bakterii *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla wyrobu medycznego Exufiber® Ag+ w leczeniu m.in. pacjentów z owrzodzeniami stopy cukrzycowej, owrzodzeniem żylnym kończyn dolnych oraz odleżynami z wysiękiem od średniego do dużego jest opatrunkiem dobrze tolerowanym oraz bezpiecznym dla pacjentów. Opatrunek Exufiber® Ag+ wykonany w technologii Hydrolock® zawierającej alkohol poliwinylowy posiada doskonale właściwości emulgujące, adhezyjne i błonotwórcze, wysoką wytrzymałość oraz bardzo dużą elastyczność. Ze względu na powyższe właściwości oraz bezpieczeństwo stosowania, alkohol poliwinylowy znajduje szerokie zastosowanie w różnych obszarach medycyny, w tym w opracowaniu innowacyjnego opatrunku Exufiber® Ag+.

Wnioski z analizy efektywności praktycznej



10. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo opatrunku Exufiber® Ag+ vs Aquacel Ag Extra;
 - Badanie *Lev-Tov 2020*, przedstawiające wyniki skuteczności klinicznej dla opatrunku Exufiber® Ag+ i Aquacel Ag Extra zaprojektowano w metodyce *non-comparative*, w związku z czym odstąpiono od przeprowadzania obliczeń statystycznych (parametrów EBM)
 - Wyniki dotyczące skuteczności porównywanych wyrobów medycznych przedstawiono w sposób opisowy
 - Wyniki badania *Lev-Tov 2020* dostępne są obecnie w rejestrze badań klinicznych (dane nieopublikowane)
- Heterogeniczność populacji
 - Przedmiotem oceny jest ogólna populacja pacjentów uczestniczących w badaniu *Lev-Tov 2020*. Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentów odnotowano rozbieżności w liczebności populacji zakwalifikowanej wyjściowo do udziału w badaniu, tj. 78 pacjentów w ramieniu Exufiber® Ag+ oraz 16 pacjentów w ramieniu Aquacel Ag Extra. W badaniu *Lev-Tov 2020* przedstawiono również dane dla pacjentów stosujących opatrunek Exufiber® bez srebra, niemniej jednak mając na uwadze m.in. opinie ekspertów klinicznych oraz fakt iż, opatrunek Exufiber® nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce w docelowej populacji pacjentów, nie stanowi on właściwego komparatora dla opatrunku Exufiber® Ag+ w związku z tym niniejsza grupa pacjentów nie została poddana analizie.
 - Autorzy badania *Lev-Tov 2020* przedstawili dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych opatrunków z uwzględnieniem populacji ogółem oraz w podziale na rodzaj rany czyli rany przewlekłe, rany ostre oraz odleżyny. Zgodnie z podziałem zaproponowanym przez autorów badania, u 12,8% spośród wszystkich pacjentów w ramieniu Exufiber® Ag+ oraz u 6,3% pacjentów w grupie Aquacel Ag Extra odnotowano wystąpienie ran ostrych. Odleżyny występowały u 26,9% pacjentów w ramieniu Exufiber® Ag+, natomiast wśród pacjentów w ramieniu Aquacel Ag Extra nie odnotowano pacjentów z odleżynami.
 - Biorąc pod uwagę długość gojenia się rany wśród pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu *Lev-Tov 2020*, w przypadku 33,3% pacjentów w grupie Exufiber® Ag+ oraz 25% w ramieniu Aquacel Ag Extra czas gojenia się rany przed włączeniem pacjentów do badania wynosił od 1 do 6 tygodni.
 - Odsetek pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu, u których gojenie się rany trwa ≥6 tygodni wynosi 62,8% w grupie Exufiber® Ag+ i 75,1% w ramieniu Aquacel Ag Extra.
- Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego przeglądu;

- Badanie retrospektywne włączone do analizy efektywności praktycznej jest dostępne w wyłączenie w postaci nieopublikowanej (dwa raporty udostępnione od Zleceniodawcy: *RS EXU AG NH 2017-18_1* i *RS EXU AG NH 2017-18_2*). Ponadto część publikacji opisujących przypadki pacjentów (*case study*) również była dostępna wyłącznie w postaci materiałów nieopublikowanych, dostarczonych od Zleceniodawcy (*Case study compendium* opisujące pojedyncze przypadki pacjentów stosujących opatrunek Exufiber® Ag+ (case 1 - *de Moura*, case 2 – *de Moura*, case 3 - *Weir*, case 4 – *Alves*, case 5 – *Aldossary*, case 6 – *Reyzelman*, case 7 – *Reyzelman* oraz *Clinical case report, Exufiber® Ag+, Venous Leg Ulcer (VLU)* (*Lev-Tov 2019*)).

11. Dyskusja

11.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii dla ocenianej interwencji (*gelling fibre dressing; Exufiber® Ag+*) nie zastosowano również ograniczeń co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację potencjalnie istotnych badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędów systematycznych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

Właściwymi komparatorami zdefiniowanymi w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego jest opatrunek Aquacel Ag Extra [3].

11.2. Wyniki wyszukiwania publikacji

Wyniki wyszukiwania – technologia Hydrolock®

W ramach rozdziału dotyczącego oceny technologii Hydrolock, włączeniu do analizy podlegały dowody naukowe dotyczące zarówno opatrunku Exufiber® Ag+, jak również Exufiber® bez srebra gdyż oba wyroby medyczne opracowano w technologii Hydrolock®.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania publikacji zidentyfikowano:

- Randomizowane badanie kliniczne (RCT), w którym analizowano efektywność kliniczną opatrunku Exufiber® zaprojektowanego w technologii Hydrolock® vs Aquacel Extra w technologii Hydrofiber® wśród pacjentów z owrzodzeniami żylnymi i mieszanymi (pochodzenia głównie żylnego) o wysięku od średniego do dużego [17];
- Wieloośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej Chadwick 2016, w którym analizowano efektywność kliniczną żelowego opatrunku włóknistego Exufiber® (technologia Hydrolock®) w leczeniu owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej [19];
- Poster konferencyjny Smet 2015, prezentujący wyniki wieloośrodkowego, marketingowego badania klinicznego oceniającego skuteczność oraz bezpieczeństwa stosowania żelowego opatrunku włóknistego wśród pacjentów z odleżynami [21];

- Poster konferencyjny *Davies 2017*, przedstawiający wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród klinicystów, którego celem jest pozyskanie opinii odnośnie cech/właściwości opatrunku wykonanego w technologii Hydrolock® oraz ogólnego wrażenia, satysfakcji personelu medycznego z zastosowania ocenianego wyrobu medycznego w populacji pacjentów z owrzodzeniami goleni, odleżynami oraz zespołem stopy cukrzycowej [20].

Wyniki wyszukiwania – Exufiber® Ag+

W procesie systematycznego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno wieloośrodkowe, prospektywne badanie nierandomizowane, typu *open-label*: badanie *Lev-Tov 2020* (NCT03249909).

Wyniki powyższego badania zostały opublikowane w postaci posterów konferencyjnych: *Lev-Tov 2018* [23] oraz *Lev-Tov 2020* [24] (brak pełnotekstowej publikacji). Odnaleziono również dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [25, 26]. Ponadto, Zleceniodawca udostępnił materiały nieopublikowane (*data on file*) w postaci raportu CIR (*Clinical Investigation Report*) [27].

Analiza efektywności praktycznej/dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w medycznych bazach danych nie zidentyfikowano dowodów naukowych z zakresu efektywności praktycznej (ang. *real-world data*, RWD), pozwalających wnioskować o efektywności klinicznej opatrunku Exufiber® Ag+ w docelowej populacji pacjentów.

Ocenę efektywności praktycznej opatrunku Exufiber® Ag+ przeprowadzono w oparciu o dwa nieopublikowane badania retrospektywne (*data on file*), udostępnione przez Zleceniodawcę, tj. *RS EXU AG NH 2017-18_1* i *RS EXU AG NH 2017-18_2* [40, 41]. Populację badania stanowili pacjenci m. in. z owrzodzeniem w przebiegu stopy cukrzycowej, owrzodzeniem żylnym kończyn dolnych oraz odleżynami.

Ponadto, w niniejszym rozdziale, uwzględniono dane dotyczące efektywności praktycznej opatrunku Exufiber® Ag+ w oparciu o zidentyfikowane opisy przypadków (ang. *case study*).

Ocena biofilmu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano badanie na modelu zwierzęcym (*in vivo*), którego wyniki zostały przedstawione w publikacji *Davies 2019* [33] oraz posterze konferencyjnym *Gil 2017* [34].

11.3. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianego wyrobu medycznego powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Mając na uwadze polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne szczegółowo przeanalizowane w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [3], status refundacyjny opatrunku zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [14], jak również opinie ekspertów klinicznych [13], opatrunek Aquacel Ag Extra stanowi właściwy komparator dla opatrunku Exufiber® Ag+.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [10, 11], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią ekspertów medycznych).

11.4. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

[REDACTED]

W badaniu włączonym do analizy głównej (*Lev-Tov 2020*) włączona populacja obejmowała dorosłych pacjentów z ranami przewlekłymi, z ranami ostrymi oraz z odleżynami, z wysiękiem od średniego do dużego.

[REDACTED]

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych z badania były przedstawione szczegółowo. W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach można wnioskować, iż populacje wyjściowe różniły się nieco pomiędzy sobą pod względem cech demograficznych (tj. wiek, płeć). Analizując cechy kliniczne charakterystyk pacjentów włączonych do badania należy zauważyć pewne różnice w odsetkach pacjentów odnośnie rodzaju ran (rany przewlekłe, ostre, odleżyny). W grupie chorych, u których zastosowano opatrunek Exufiber® Ag+ odsetki chorych z ranami przewlekłymi, ostrymi oraz odleżynami wynosiły odpowiednio 60,3%, 12,8% oraz 26,9%. Natomiast w grupie pacjentów, u których zastosowano opatrunek Aquacel Ag Extra odsetki chorych z ranami przewlekłymi, ostrymi oraz odleżynami wynosiły odpowiednio 93,8%, 6,3% oraz 0,0%.

W badaniu *Lev-Tov 2020* czas trwania leczenia w przypadku oceny skuteczności wynosił 4 tygodnie lub mniej jeśli rana była sucha lub zagojona. Natomiast dane na temat zdarzeń niepożądanych zbierano przez okres 2 lat (okres włączania pacjentów oraz okres *follow-up*). Można uznać, że przyjęty w badaniu okres obserwacji leczenia był wystarczający dla porównania ocenianych interwencji.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano zatem następujące punkty końcowe:

Skuteczność kliniczna:

- Charakter wysięku;
- Ocena stanu rany oraz skóry wokół rany;
- Ocena rozmiaru rany;
- Rodzaj tkanki w łóżysku rany;
- Częstotliwość zmian opatrunku pomiędzy wizytami;
- Zmiana opatrunku pierwotnego z powodu przeciekania;
- Zastosowanie kompresji;
- Łatwość stosowania i parametry techniczne opatrunku;
- Wygoda, dopasowanie i akceptowalność opatrunków przez pacjenta;

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania opatrunku Exufiber Ag+ analizowano następujące punkty końcowe: zdarzenia niepożądane (zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, niekorzystny efekt wyrobu, ciężki niekorzystny efekt wyrobu, uszkodzenie wyrobu, zgony), poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poszczególne zdarzenia niepożądane.

Wybrane i oceniane w badaniach efekty zdrowotne spełniają kryteria definicji klinicznie istotnych punktów końcowych i pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

11.5. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Exufiber® Ag+® względem wybranego komparatora tj. najlepszej terapii podtrzymującej we wnioskowanej populacji.

Do przeglądu włączono dane z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla analizowanej populacji – zidentyfikowane dowody naukowe obejmowały nie randomizowane badanie prospektywne.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badanie kliniczne (Lev-Tov 2020) to wielośrodkowe, prospektywne badanie nierandomizowane, typu *open-label*, zaprojektowano w metodyce *non-comparative* (podtyp IIC).

Jakość badania klinicznego bez randomizacji zakwalifikowanego do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy skali *Newcastle - Ottawa Scale (NOS)* dla badań kohortowych. Zgodnie z oceną w skali NOS badanie *Lev-Tov 2020* uzyskało 7 na 9 punktów możliwych do uzyskania, co świadczy o wysokiej wiarygodności włączonego do analizy głównej badania.

11.6. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych-

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – Exufiber® Ag+

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	dressing	52 511
2.	dressings	52 511
3.	"Bandages"[Mesh]	25 808
4.	Wound Dressings	24 218
5.	Wound Dressing	24 218
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	52 511
7.	gelling fibre	252
8.	polyvinyl alcohol (PVA) fibres	580
9.	"Polyvinyl Alcohol"[Mesh]	5 151
10.	Alcohol, Polyvinyl	10 724
11.	Polyviol	10 730
12.	Liquifilm Tears	10 732
13.	Tears, Liquifilm	10 732
14.	"Hydrolock*" [All Fields] AND ("technology"[MeSH Terms] OR "technology"[All Fields] OR "technologies"[All Fields] OR "technologies"[All Fields])	1
15.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 077
16.	#6 AND #15	87
17.	silver ion	14 612
18.	silver ions	11 700
19.	silver	113 954
20.	„Ag”	325 988
21.	silver sulfate	2 443
22.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	419 358
23.	#16 AND #22	52
24.	"silver containing wound dressing"	30
25.	gelling fibre dressing*	26
26.	Gelling Fiber Wound Dressing*	26
27.	silver gelling fiber dressing*	7

Opatrunek z włókien poliwinylanu z siarczanem srebra Exufiber® Ag⁺ (technologia Hydrolock®) w terapii ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. rany głębokie) z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii – analiza kliniczna

INAR

A CERTARA COMPANY

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
28.	"silver wound dressing"	18
29.	Ag Silver Gelling Fiber Dressing*	7
30.	Silver Antibacterial Gelling Fiber Wound Dressing*	3
31.	Mölnlycke AND Exufiber*	2
32.	Mölnlycke AND Exufiber* Ag	0
33.	Exufiber® Ag ⁺	0
34.	Exufiber®	3
35.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	72
36.	#23 OR #35	117

Data ostatniego wyszukiwania: 04.05.2021 r.

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) – Exufiber® Ag⁺

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	dressing/	252
2.	bandages.af.	3159
3.	wound dressings/	1
4.	wound dressings.af.	3345
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	6680
6.	gelling fibre/ or gelling fibre.af. or gelling fibre.mp.	20
7.	polyvinyl alcohol fiber/ or polyvinyl alcohol fiber.af. or polyvinyl alcohol fiber\$.mp.	20
8.	PVA fiber\$/ or PVA fiber\$.af. or PVA fiber\$.mp.	81
9.	Hydrolock® technology/ or Hydrolock® technology.af. or Hydrolock® technology.mp.	1
10.	Hydrolock® technologies/ or Hydrolock® technologies.mp or Hydrolock® technologies.af	0
11.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	118
12.	#5 AND #11	9
13.	silver ion/ or silver ion#/	132
14.	silver sulfate/	32
15.	Ag/ or Ag.af.	865261
16.	#13 OR #14 OR #15	865325
17.	#12 AND #16	3
18.	silver containing wound dressing/ or silver containing wound dressing.af.	14
19.	gelling fibre dressing/ or gelling fibre dressing.af.	10

Opatrunek z włókien poliwinylanu z siarczanem srebra Exufiber® Ag+ (technologia Hydrolock®) w terapii ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. rany głębokie) z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii – analiza kliniczna

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
20.	Gelling Fiber Wound Dressing/ or Gelling Fiber Wound Dressing.af	0
21.	silver gelling fiber dressing/ or silver gelling fiber dressing.af	1
22.	silver wound dressing/ or silver wound dressing.af.	9
23.	Ag Silver Gelling Fiber Dressing/ or Ag Silver Gelling Fiber Dressing.af	0
24.	Silver Antibacterial Gelling Fiber Wound Dressing.af	0
25.	Molnycke.mf.	70
26.	Exufiber®/ or Exufiber®.af. or Exufiber®.dv. or Exufiber®.tn. or Exufiber®.rn.	6
27.	Exufiber® ag+/ or Exufiber® ag+.af. or Exufiber® ag+.dv. or Exufiber® ag+.tn. or Exufiber® ag+.rn.	1
28.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25OR #26 OR #27	108
29.	#17 OR #28	110

Data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2021 r.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne) – Exufiber® Ag+

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	dressing	6 061
2.	dressings	2 954
3.	"Bandages"[Mesh]	3 005
4.	Wound Dressings	1 958
5.	Wound Dressing	3 525
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	8 745
7.	gelling fibre	20
8.	polyvinyl alcohol (PVA) fibres	1
9.	"Polyvinyl Alcohol"[Mesh]	102
10.	Alcohol, Polyvinyl	293
11.	Polyviol	1
12.	Liquifilm Tears	7
13.	Tears, Liquifilm	7
14.	"Hydrolock®" AND ("technology" OR "technologies" OR "technologies")	0
15.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	319
16.	#6 AND #15	32
17.	silver ion	64
18.	silver ions	70

Opatrunek z włókien poliwinylanu z siarczanem srebra Exufiber® Ag+ (technologia Hydrolock®) w terapii ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. rany głębokie) z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii – analiza kliniczna

INAR

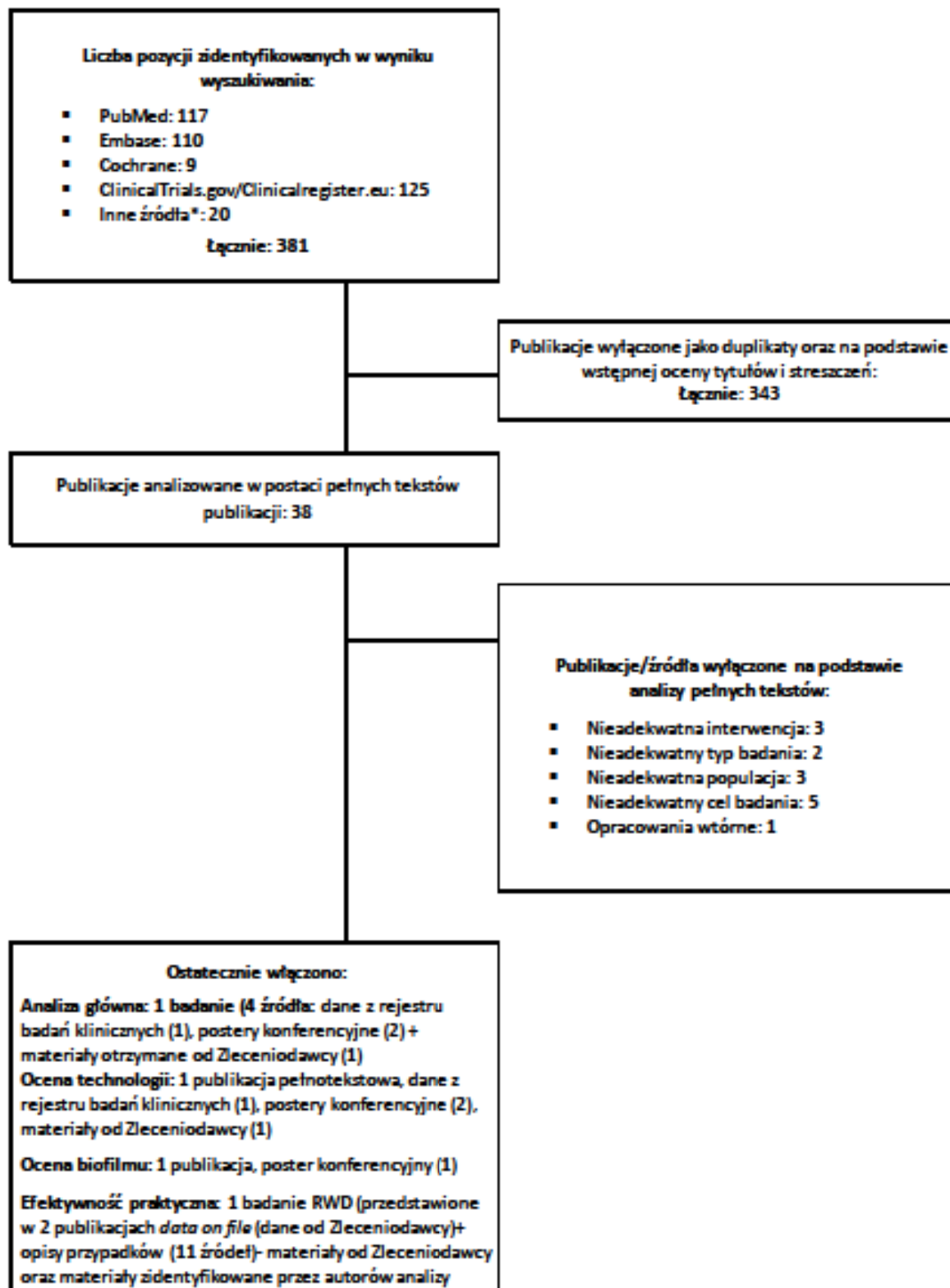
A CERTARA COMPANY

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
19.	silver	4390
20.	„Ag”	16955
21.	silver sulfate	69
22.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	20991
23.	#16 AND #22	5
24.	“silver containing wound dressing”	1
25.	gelling fibre dressing*	3
26.	Gelling Fiber Wound Dressing*	3
27.	silver gelling fiber dressing*	2
28.	“silver wound dressing”	2
29.	Ag Silver Gelling Fiber Dressing*	2
30.	Silver Antibacterial Gelling Fiber Wound Dressing*	0
31.	Mölnlycke AND Exufiber*	0
32.	Mölnlycke AND Exufiber* Ag	0
33.	“Exufiber® Ag+”	1
34.	Exufiber*	2
35.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	7
36.	#23 OR #35	9

Data ostatniego wyszukiwania: 04.05.2021 r.

12.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 36. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA):



* innych źródeł danych tj. poster konferencyjny oraz dane udostępnione przez Zamawiającego

12.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

12.3.1. Ocena technologii Hydrolock® (włókna poliwinylanu)

Tabela 44. Charakterystyka badania NCT 02921750

Badanie	NCT 02921750
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędów systematycznych (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte (<i>open-label</i>)
Opis randomizacji*	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: Exufiber® (technologia HYDROLOCK®) (N=124) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) (N=124). Randomizacja centralna, z wykorzystaniem systemu elektronicznego. Przeprowadzono stratyfikację pacjentów ze względu na: 1) długość rany (6-12, >12m), 2) powierzchnię rany (<10 cm ² i ≥10cm ²), 3) ABPI (0,7-0,9 i >0,9) i 4) obecność kompresji w momencie włączenia do badania (Tak vs Nie) – zapewnienie równowagi czynników zakłócających
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i> .
Hipoteza badawcza	Hipotezę <i>non-inferiority</i> (oceniany wyrób medyczny nie gorszy od technologii alternatywnej), zdefiniowano poprzez średnią wartość dolnej granicy przedziału ufności dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. procentowe zmniejszenie powierzchni rany wynoszącą powyżej 12%.
Wielkość próby *	Oszacowano, że do badania należy włączyć 106 chorych w każdej z grup aby dla pierwszorzędowego punktu końcowego potwierdzić hipotezę <i>non-inferiority</i> z 80% mocą testu
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: procentowe zmniejszenie powierzchni rany II-rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmniejszenie powierzchni rany wyrażone w cm²; ▪ Ból podczas oczyszczania rany; ▪ Ból podczas usuwania opatrunku; ▪ Satisfakcja lekarzy ze stosowania opatrunku (uwzględniająca ogólne wrażenia ze stosowania wyrobu, łatwość założenia/usunięcia opatrunku, elastyczność, zdolność retencji i absorpcji wysięku, zdolność dopasowania do rany, zdolność absorpcji krwi oraz zdolność do zatrzymywania krwi oraz zdewitalizowanych tkanek); ▪ Przywieranie opatrunku do rany oraz skóry wokół rany; ▪ Bezpieczeństwo (zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).
Analiza ITT	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji nie została zachowana w ocenie skuteczności klinicznej, w ocenie bezpieczeństwa zachowano analizę ITT.
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Utrata pacjentów z badania ogółem w grupie Exufiber® (technologia Hydrolock®) wynosiła 7,3% (n=9) vs 8,87% w grupie Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®).

Źródła finansowania	Molnlycke Health Care AB		
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> Nieopublikowane dane dostępne w rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov [17] 		
Identyfikatory badania	NCT 02921750		
Główne kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z owrzodzeniem żyłnymi i mieszanymi o wysięku od średniego do dużego (który stanowi uzasadnienie do zastosowania opatrunku chłonnego); Kobiety i mężczyźni ≥ 18 roku życia; $0,7 \leq \text{ABPI}$ (index ciśnienia kostkowo-barkowego) $< 1,3$; Obecność owrzodzeń od 6 tygodni do 60 miesięcy; Powierzchnia owrzodzenia wynosząca od 3 do 100 cm²; Owzrodzenie „główne” w odległości co najmniej 3 cm od jakiegokolwiek innej rany; Zgoda pacjenta na udział w badaniu. 			
Główne kryteria wyłączenia			
<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona alergia/nadwrażliwość na opatrunki; Ciąża lub karmienie piersią; Rany obwodowe (możliwe do zobrazowania/uchwycenia w ramach jednego zdjęcia); Pacjenci uczestniczący w innych badaniach klinicznych, oceniających opatrunki w ciągu ostatnich 30 dni; Pacjenci z ogólnoustrojową infekcją, niekontrolowaną za pomocą stosowanej antybiotykoterapii; Infekcja rany w opinii badacza (ciepło, ból, obrzęk, zaczerwienienie lub ropna wydzielina); Rany pokryte czarną martwicą; Rany suche; Stosowana obecnie radioterapia, chemioterapia, immunosupresanty lub wysokie dawki doustnych kortykosteroidów; Zakrzepica żył głębokich w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do udziału w badaniu; Naruszenie protokołu badania. 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	Exufiber® (technologia Hydrolock®)	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®)	
Liczność populacji, N	122	123	
Wiek, lata	Średnia wieku (SD)	70 (12,3)	69,0 (15,0)
	≤ 18 roku życia, n (%)	0 (0)	0 (0)
	18-65 r.ż.; n (%)	41 (33,6)	47 (38,2)
	≥ 65 r.ż.; n (%)	81 (66,4)	76 (61,8)
Płeć, n (%)	Kobiety	62 (50,8)	69 (56,1)
	Mężczyźni	60 (49,2)	54 (43,9)
	Biała	89 (73,0)	93 (75,6)
	Nieznana/nieokreślona	33 (27,0)	30 (24,4)
Charakterystyka interwencji			

	Exufiber® (technologia Hydrolock®) o wymiarach 10x10cm	Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) o wymiarach 10x10cm
Wyroby medyczne	Wizyty kontrolne zaplanowano wyjściowo, następnie po 1, 2, 3, 4 tygodniu leczenia oraz w 6 tygodniu (po zakończeniu leczenia). Zmiany opatrunku pomiędzy wizytami były dozwolone, jeśli opatrunek był już wysycony i wymagał wymiany. Podczas każdej zmiany opatrunku (dozwolona zmiana opatrunku w domu pacjenta), rana została oczyszczona wyłącznie przy użyciu soli fizjologicznej lub ciepłej wody (lub roztworu do płukania Actimaris) oraz poddana ocenie.	
Okres obserwacji	Okres obserwacji wynosił 6 tygodni (skuteczność kliniczna) oraz do 24 tygodni w przypadku punktów dotyczących bezpieczeństwa.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Procentowe zmniejszenie powierzchni rany	Procentowe zmniejszenia powierzchni rany, po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej. Pomiary powierzchni rany z wykorzystaniem zwalidowanego systemu PictZar, na podstawie zdjęć opracowanej rany wykonywano wyjściowo oraz w 4 i 6 tygodniu obserwacji (lub na wizycie końcowej, jeśli rana została wyleczona wcześniej).	Mediana % zmiany (zakres) Różnica średnich zmian (95% CI), p
Zmniejszenie powierzchni rany (cm ²)	Zmniejszenia powierzchni rany (cm ²), po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej.	Mediana % zmiany (zakres) Różnica średnich zmian (95% CI), p
Ból podczas oczyszczania rany	Poziom bólu odczuwanego przez pacjentów podczas oczyszczania rany, w oparciu o wizualno-analogową skalę VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>). Interpretacja wyników w skali VAS jest następująca: 0= brak bólu, natomiast 100 = ból niemożliwy do wytrzymania.	Różnica średnich zmian (95% CI), p
Ból podczas usuwania opatrunku	Poziom bólu odczuwanego przez pacjentów podczas usuwania opatrunku, w oparciu o wizualno-analogową skalę VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>). Interpretacja wyników w skali VAS jest następująca: 0= brak bólu, natomiast 100= ból niemożliwy do wytrzymania.	Różnica średnich zmian (95% CI), p
Satysfakcja lekarzy ze stosowania opatrunku	Punkt końcowy zdefiniowano jako odsetek opinii lekarzy (%), którzy oceniali każdy z opatrunków jako „bardzo dobry” pod względem analizowanych cech wyrobu. Ocenie poddano ogólne wrażenia z zastosowania opatrunku, łatwość założenia oraz usunięcia, elastyczność opatrunku, zdolność dopasowania do rany, zdolność absorpcji oraz retencji wysięku, zdolność absorpcji krwi oraz zdolność do zatrzymywania krwi oraz zdewitalizowanych tkanek.	OR (95% CI)
Nieprzywieranie opatrunku do rany	Autorzy badania NCT 02921750 oceniali wyroby medyczne Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) pod względem właściwości wynikających z dwóch różnych technologii w których zostały wykonane, tj. zapobieganie przywieraniu opatrunku do rany (ang. <i>does not adhere related to dressing features</i>).	OR (95% CI)

Opatrunek z włókien poliwinylanu z siarczanem srebra Exufiber® Ag+ (technologia Hydrolock®) w terapii ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. rany głębokie) z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii – analiza kliniczna

	Analizowano odsetki opinii klinicystów, którzy wskazują, iż opatrunek posiada cechy zapobiegające przywieraniu opatrunku do rany.	
Zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy	OR (95% CI)

*Dane pochodzące z protokołu do badania NCT02921750, dostępnego w rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov

Tabela 45. Charakterystyka badania jednoramiennego Chadwick 2016

Badanie	Chadwick 2016	
Ocena wg skali NICE	7/8	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej
	Randomizacji	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie dotyczy
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Analiza ITT	Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniu, u których co najmniej jednokrotnie zastosowano oceniany wyrób medyczny.	
Utrata pacjentów z badania	Nie odnotowano przypadków utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych związanych z ocenianym wyrobem (ang. <i>adverse device effects</i>)	
Źródła finansowania	Molnlycke Health Care	
Publikacje do badania/inne źródła	Chadwick 2016	
Identyfikatory badania	brak	
Główne kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z owrzodzeniami w zespole stopy cukrzycowej; • Rana z wysiękiem; • Wiek ≥ 18 lat; • Cukrzyca I lub II typu • Texas grade A1 lub 2, C 1 lub 2; • Owrzodzenie zlokalizowane powyżej kostki; • Zgoda na udział w badaniu. 		
Kryteria wyłączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzona alergia lub nadwrażliwość na opatrunek; • HbA1c ≥ 10% (86 mmol/mol); • Infekcja rany wymagająca leczenia ogólnoustrojowego; • Rana sucha; • Udział pacjentów w innych badaniach klinicznych w ciągu ostatnich 30 dni; • Ciśnienie w stopie wynoszące < 70 mmHg; • Kliniczne podejrzenie zapalenia kości i szpiku. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		

Badanie		Chadwick 2016
Cecha populacji/parametr		Exufiber® (technologia Hydrolock®)
Liczebność populacji, N		21
Wiek w latach, średnia		59,9
Liczba kobiet (%)		0 (0)
Liczba mężczyzn (%)		21 (100)
Liczba pacjentów z cukrzycą I typu (%)		3* (14,3)
Liczba pacjentów z cukrzycą II typu		18* (85,7)
Liczba pacjentów stosujących insulinę (%)		16* (77,8)
Średni czas trwania cukrzycy, lata		18,8
Średnia wartość HbA1c, mmol/mol		65,1
Liczba pacjentów z ranami o charakterze przetoki		6 (28,6)
Czas trwania owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej, tyg.	średnia (SD)	29,1 (18,8)
	mediana (zakres)	20,0 (8,0; 56,0)
Stopa poddana ocenie, n (%)	lewa	15 (71,4)
	prawa	6 (28,6)
Umiejscowienie rany na stopie, n (%)	podeszwa	17 (81,)
	grzbiet	3 (14,3)
	grzbiet	11 (52,4)
	pięta	2 (9,5)
Ciśnienie w stopie, mmHg	średnia (SD)	115,1 (35,1)
	mediana (zakres)	113,5 (78,0; 238,0)
Texas grade A, n (%)		21 (100)
Texas grade, n (%)	1	7 (33,3)
	2	14 (66,7)
Charakterystyka wyrobu		
Dawkowanie	Opatrunek Exufiber® opracowany z wykorzystaniem mechanicznie wzmocnionych, ciasno splecionych włókien alkoholu poliwinylowego; PVA (technologia Hydrolock®).	
Okres leczenia		
Okres obserwacji		

Okres obserwacji wynosił maksymalnie 12 tygodni. Pacjenci poddawani byli obserwacji do momentu całkowitego wyleczenia rany lub do momentu kiedy rana określona została jako sucha (wówczas produkt Exufiber® (technologia Hydrolock®) ze względu na swoją specyfikację, nie jest już zalecany do stosowania na tym etapie).

	<p>Wizyty kontrolne przeprowadzono wyjściowo oraz w 1, 2, 4, 6, 8 oraz 12 tygodniu obserwacji. Zmiana opatrunku pomiędzy zaplanowanymi wizytami kontrolnymi była dozwolona. Opatrunki zmieniano zwykle 3 razy w tygodniu.</p> <p>Na każdej wizycie po usunięciu opatrunku i oczyszczeniu (lub wyleczeniu) rany wykonywano zdjęcia w celu wizualnej oceny postępów w procesie gojenia się rany. Wyjściowo oraz po każdej wizycie kontrolnej lekarz udzielał opinii na temat stosowanego opatrunku (kwestionariusza). Również pacjenci w ramach badania kwestionariuszowego na wizytach kontrolnych przeprowadzonych w tygodniu 1, 2, 4, 6, 8 oraz 12 wyrażali swoją opinię odnośnie co do stosowanego opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®).</p>	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w tabeli
Stan skóry wokół rany	<p>Stan skóry wokół rany z uwzględnieniem następujących kategorii odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdrowa/nienaruszona skóra (ang. <i>healthy/intact peri-wound skin</i>); Zły stan skóry otaczającej ranę (ang. <i>poor peri-wound skin status</i>). <p>Zły stan skóry otaczającej ranę zdefiniowano poprzez występowanie następujących objawów: maceracja, zaczerwienienie/podrażnienie, wysypka/egzema, pęcherze, zapalenie skóry, przywieranie opatrunku do rany (zrywanie skóry), uszkodzenie krawędzi rany oraz degradacja/rozpad opatrunku na skórze.</p>	n (%)
Wysięk z rany	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.	n (%)
Zmniejszenie powierzchni rany	Zmiana powierzchni rany podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji, wyrażona w postaci cm ² i volume (cc)	Średnia, p
Nasilenie bólu wg VAS	Poziom bólu odczuwanego przez pacjentów. Ocenę nasilenia bólu w oparciu o 100 mm wizualno-analogową skalę VAS przeprowadzono podczas zakładania oraz przed i po usunięciu opatrunku.	opisowo
Kliniczne objawy zakażenia	Ocena klinicznych objawów zakażenia podczas badania	opisowo
Wyleczenie rany	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.	n (%)
Satysfakcja badacza/pielęgniarki ze stosowania opatrunku	Ocenię poddano ogólne wrażenie badacza/pielęgniarki w związku z stosowaniem opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®), z uwzględnieniem następujących cech wyrobu: łatwość zastosowania (aplikacji), łatwość usunięcia, nieprzywieranie opatrunku do łożyska rany podczas usuwania, nieprzywieranie opatrunku do zdrowej skóry podczas usuwania opatrunku, elastyczność, dopasowanie do rany, zdolność absorpcji oraz retencji wysięku, zdolność absorpcji wysięku z martwicą rozpuszczalną i krwią oraz ogólne wrażenia ze stosowania opatrunku.	n (%)
Satysfakcja pacjentów ze stosowania opatrunku	<p>Analizie poddano:</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak niepokoju podczas zmiany opatrunku; Łatwość poruszania się pacjenta w trakcie noszenia opatrunku; Opatrunek nieprzemieszczanie się podczas noszenia; 	n (%)

	<ul style="list-style-type: none"> • Brak objawów kłucia oraz pieczenia podczas stosowania opatrunku; • Komfort podczas stosowania opatrunku 	
Rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych (AE), ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.	n (%)

12.3.2. Analiza główna

Tabela 46. Charakterystyka badania Lev-Tov 2020


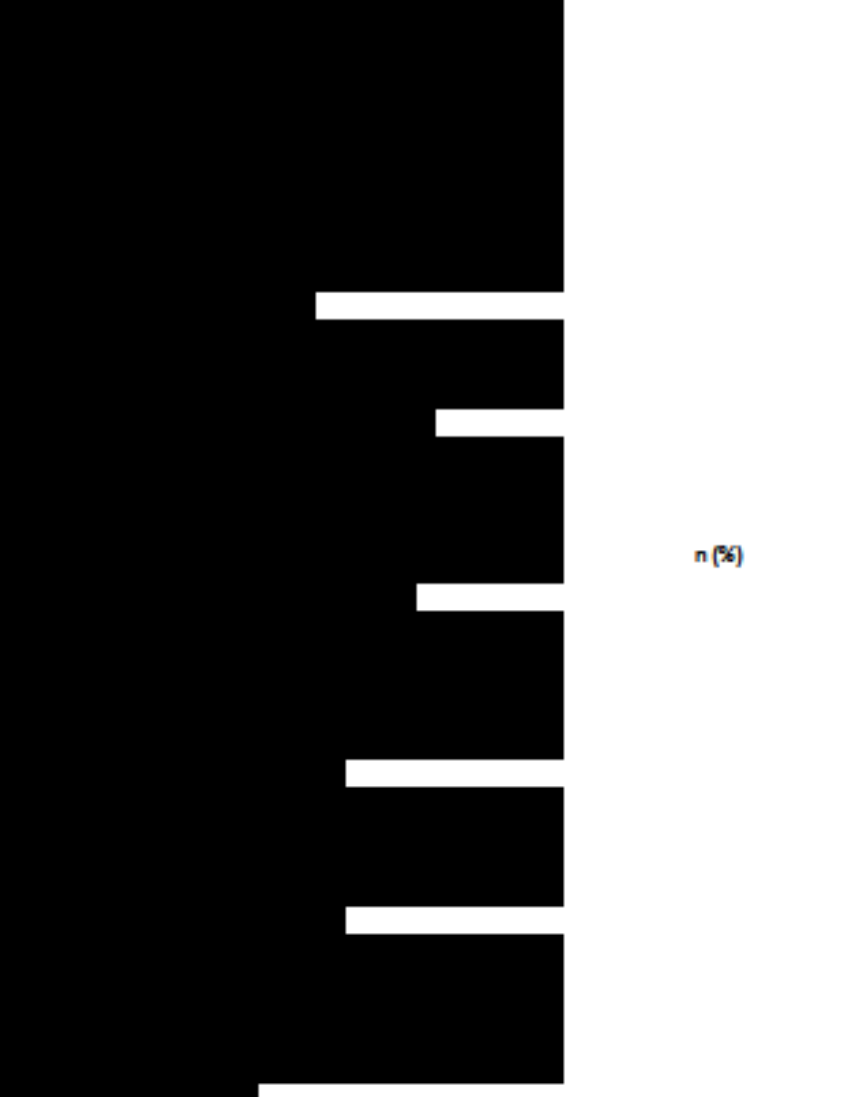

Badanie		Lev-Tov 2020
Ocena wg skali NOS		7/9
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie nierandomizowane bez zaślepienia (<i>open-label</i>) [*] , (podtyp IIC wg. klasyfikacji AOTMIT)
	Opis randomizacji	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie dotyczy
	Hipoteza badawcza	Badanie nieporównawcze, analiza pojedynczych ramion w badaniu
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p>Skuteczność:</p> <p>I-rzędowe: Charakter wysięku;</p> <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena stanu rany oraz skóry wokół rany; ▪ Ocena rozmiaru rany; ▪ Rodzaj tkanki w łóżysku rany; ▪ Częstotliwość zmian opatrunku pomiędzy wizytami; ▪ Zmiana opatrunku pierwotnego z powodu przeciekania; ▪ Zastosowanie kompresji; ▪ Łatwość stosowania i parametry techniczne opatrunku; ▪ Wygoda, dopasowanie i akceptowalność opatrunków przez pacjenta; <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zdarzenia niepożądane (zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, niekorzystny efekt wyrobu, ciężki niekorzystny efekt wyrobu, uszkodzenie wyrobu, zgony); ▪ Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane; ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane.
Analiza ITT		Niezachowana w analizie skuteczności z wyjątkiem punktów końcowych: charakter wysięku podczas każdej wizyty oraz częstotliwości zmian opatrunku pomiędzy wizytami. Zachowana w analizie bezpieczeństwa.
Utrata z badania pacjentów		Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania (przyczyny) [*] : 6 pacjentów (7,7%) [^] w grupie Exufiber® Ag+, 1 pacjent (6,7%) [^] w grupie Exufiber®, 0 pacjentów w grupie Aquacel Ag Extra → ogółem 3 pacjentów (3,8%) [^] w grupie Exufiber® Ag+, 0 w grupie Exufiber®, 0 w grupie Aquacel Ag Extra → wycofanie przez pacjenta 3 pacjentów (3,8%) [^] w grupie Exufiber® Ag+, 0 w grupie Exufiber®, 0 w grupie Aquacel Ag Extra → zdarzenia niepożądane 0 w grupie Exufiber® Ag+, 1 pacjent (6,7%) [^] w grupie Exufiber®, 0 w grupie Aquacel Ag Extra → utrata z okresu obserwacji
Źródła finansowania		Malnlycke Health Care AB
Publikacje do badania/inne źródła		<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje dostępne w postaci posterów konferencyjnych: [23, 24];

Opatrunek z włókien poliwinylanu z siarczanem srebra Exufiber® Ag+ (technologia Hydrolock®) w terapii ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. rany głębokie) z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii – analiza kliniczna

INAR

A CERTARA COMPANY

Badanie		Lev-Tov 2020	
		<ul style="list-style-type: none"> • Materiały <i>ClinicalTrials.gov</i>: [25, 26] • Nieopublikowane dane udostępnione przez Zleceniodawcę: <i>data on file</i> [27] 	
Identyfikatory badania		NCT03249909	
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Dorosli pacjenci (≥18 r.ż.) obu płci; • Podpisany formularz pisemnej zgody; • Pacjenci z raną z wysiękiem od średniego do dużego. 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek opatrunek leczniczy; • Kobiety w ciąży lub karmiące; • Pacjenci z raną docelową o powierzchni ≤ 1 cm²; • Pacjenci z raną docelową będącą oparzeniem na całej grubości; • Pacjenci z raną docelową będącą odleżyną o pełnej grubości; • Pacjenci ze znanym niedoborem odporności; • Pacjenci przyjmujący ogólnoustrojowe antybiotyki z powodu zakażenia rany; • Osoby, u których w opinii badacza docelowa rana jest zlokalizowana na zakażonej kończynie z minimalną ingerencją przepływ krwi; • Pacjenci z docelową raną z niezbadaną przetoką jelitową; • Osoby, które w opinii badacza mogą mieć problemy z przestrzeganiem protokołu badania; • Osoby wymagające leczenia środkami utleniającymi, takimi jak roztwór podchlorynu lub nadtlenek wodoru; • Wcześniejsze włączenie do obecnego badania; • Włączenie do innych trwających obecnie badań, co w opinii badacza uniemożliwiłoby udział w niniejszej próbie; • Zaangażowanie w planowanie i prowadzenie badania klinicznego. 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów*			
Cecha populacji/parametr		Exufiber® Ag+	Aquacel Ag Extra
Liczebność populacji, N		78	16
Wiek, średnia w latach (SD)		63,5 (13,9)	56,6 (11,5)
Płeć, n (%)	Kobiety	29 (37,2)	4 (25,0)
	Mężczyźni	49 (62,8)	12 (75,0)
Region: Stany Zjednoczone		78 (100)	16 (100)
BMI, średnia w kg/m ² (SD)		32,9 (8,8)	35,8 (10,9)
██████████		██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████		██████████	██████████

Badanie	Lev-Tov 2020
	 <p style="text-align: right;">n (%)</p>
<p>Ocena stanu rany oraz skóry wokół rany</p>	<p>Ogólny stan rany był oceniany przez pielęgniarkę/badacza w uporządkowanych, kategoryalnych zmiennych (stagnacja, pogorszenie, taki sam jak wyjściowy, poprawa, wygojenie). Ocenę przeprowadzono w 4 tygodniu leczenia (28 dni). Analizowano również stan rany i wokół rany (zmniejszenie, brak zmian, zwiększenie) w następujących kategoriach: nieprzyjemny zapach, zaczerwienienie/podrażnienie pod opatrunkiem pierwotnym, zaczerwienienie/podrażnienie poza opatrunkiem pierwotnym, maceracja pod opatrunkiem pierwotnym oraz maceracja poza opatrunkiem pierwotnym*.</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p>
<p>Ocena rozmiaru rany</p>	<p> oraz zmniejszenie powierzchni rany*. Analizę przeprowadzono wyjściowo oraz w 4. tygodniu leczenia (28 dni) lub wcześniej jeśli rana była sucha lub zagojona. Powierzchnię rany obliczono jako elipsę, tj. powierzchnia = (najdłuższa długość/2) x (najdłuższa szerokość/2) x π i</p> <p style="text-align: right;">Średnia zmiana, wartość p</p>

Badanie		Lev-Tov 2020	
		zmierzone za pomocą zatwierdzonego systemu oprogramowania innej firmy. W celu uwzględnienia pacjentów wymagających oczyszczenia, dane dla powierzchni rany to dane zbiorcze dla ran nieoczyszczonych i po oczyszczeniu*.	
Rodzaj tkanki w łożysku rany		Pomiary typów tkanek były zbierane oddzielnie, włączając zdewitalizowane tkanki, martwicę rozplywną, tkankę ziarninową oraz epitelizację. Analizowano procentową zmianę względem pomiarów wyjściowych. Analizę przeprowadzono wyjściowo oraz w 4. tygodniu leczenia (28 dni) lub wcześniej jeśli rana była sucha lub zagojona*.	Średnia zmiana %, wartość p
Częstotliwość zmian opatrunku pomiędzy wizytami		Częstotliwość zmian opatrunku była oceniana przez pielęgniarkę/badacza. Zmiany opatrunku dla każdego opatrunku miały być wykonywane co najmniej raz w tygodniu, zgodnie z instrukcją obsługi i harmonogramem oceny. Analizę przeprowadzono wyjściowo oraz w 4. tygodniu leczenia (28 dni) lub wcześniej jeśli rana była sucha lub zagojona*.	Średnia (SD), mediana (zakres)
Zmiana pierwotnego przeciekania	opatrunku z powodu	Ocenę przeprowadzono podczas ostatniej wizyty względem oceny wyjściowej.	n (%)
Zastosowanie kompresji		Ocenę przeprowadzono podczas ostatniej wizyty względem oceny wyjściowej.	n (%)
Łatwość i parametry opatrunku*	stosowania i parametry techniczne	Łatwość stosowania i parametry techniczne opatrunku zostały ocenione przez pielęgniarkę/badacza według następujących kategorii: bardzo słaba, słaba, dobra, bardzo dobra i brak oceny. Przedstawiono dane dotyczące obsługi i parametrów technicznych opatrunku dla kategorii „bardzo dobrze” po 4 tygodniach stosowania opatrunków.	n (%)
Wygoda, i akceptowalność przez pacjenta*	dopasowanie opatrunków	Wygoda, dopasowanie i akceptowalność opatrunków zostały ocenione przez pacjentów w uporządkowanych zmiennych kategoriach: bardzo słabo, słabo, dobrze, bardzo dobrze oraz nie oceniono. Przedstawiono dane dotyczące wygody, dopasowania i akceptowalności opatrunków dla kategorii „bardzo dobrze” po 4 tygodniach stosowania opatrunków lub wcześniej jeśli rana była sucha lub zagojona	n (%)
Bezpieczeństwo		W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano zdarzenia niepożądane (zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, niekorzystny efekt wyrobu, ciężki niekorzystny efekt wyrobu, uszkodzenie wyrobu, zgony), poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poszczególne zdarzenia niepożądane. Dane na temat zdarzeń niepożądanych zbierano przez okres 2 lat (okres włączania pacjentów oraz okres follow-up)	n (%)

*Dane zaczerpnięte ze strony ClinicalTrials.gov, ^Obliczono na podstawie dostępnych danych, ^^Dane zaczerpnięte z raportu dostarczonego przez Zleceniodawcę

12.3.3. Efektywność praktyczna

		INAR				
		INAR	INAR	INAR	INAR	INAR
1	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					
2	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					
	7					
	8					
3	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					
	7					
	8					
	9					
	10					

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

12.4. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

12.4.1. Ocena wg Cochrane Collaboration

Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT 02921750 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Badania		NCT 02921750
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (allocation sequence)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (allocation concealment)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wyłączeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 49. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT 02921750 wg Cochrane Collaboration

Domena	Bodanie NCT 02921750	Komentarz
Randomizacja	Niskie	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: Exufiber® (technologia Hydrolock®) (N=124) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) (N=124). Randomizacja centralna, z wykorzystaniem systemu elektronicznego. Przeprowadzono stratyfikację pacjentów ze względu na: 1) długość rany (6-12, >12m), 2) powierzchnię rany (<10 cm ² i ≥10cm ²), 3) ABPI (0,7-0,9 i >0,9) i 4) obecność kompresji w momencie włączenia do badania (Tak vs Nie).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Drogą elektroniczną.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie	Brak oceny zaślepienia badaczy i pacjentów (badanie zdefiniowano jako <i>open label</i>).
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Nie zidentyfikowano.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

12.4.2. Ocena badań w skali NOS

Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części: 'Dobór pacjentów' oraz 'Ocena efektów zdrowotnych'. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części 'Czynniki zakłócające.' Max: 9 gwiazdek.

Dobór pacjentów

1. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (wpisz) w populacji *
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
3. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a. tak *
 - b. Nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najwłaźniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) *
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *
 - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak *

- b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie -> ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *
- c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- d. nie podano

Tabela 50. Ocena badania Lev-Tov 2020 za pomocą skali NOS (max: 9 gwiazdek)

	Pytanie	Lev-Tov 2020
Dobór pacjentów	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?	
	a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, <u>odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej</u>)	*
	b. tak, m.in. łączenie rekordów (ang. <i>Record linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów	
	c. brak opisu	
	Reprezentatywność grupy klinicznej	
	a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*
	b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona	
	Dobór pacjentów do grupy kontrolnej	
	a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności (szpitala), co pacjenci w grupie badanej	*
	b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej	
	c. brak opisu	
	Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?	
	a. brak choroby w wywiadzie	
b. brak opisu	x	
Czynniki zklócające	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	
	a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik)	*
	b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników	*
Ekspozycja	Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?	
	a. wiarygodna dokumentacja	*
	b. ustrukturyzowany wywiad, z załączeniem przynależności respondenta do grupy	
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez załączenia	
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna	
	e. brak opisu	

Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?	
a. tak	*
b. nie	
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi na czynnik chorobotwórczy?	
a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach	
b. brak opisu	
c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	x
Suma (max. 9 punktów)	
	7/9

12.4.3. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 51. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 52. Ocena badań obserwacyjnych w skali NICE (*Chadwick 2016, RS EXU AG NH 2017-18_1/RS EXU AG NH 2017-18_2*)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Chadwick 2016	RS EXU AG NH 2017-18_1/RS EXU AG NH 2017-18_2
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0

Opatrunek z włókien poliwinylanu z siarczanem srebra Exufiber® Ag+ (technologia Hydrolock®) w terapii ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. rany głębokie) z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii – analiza kliniczna

INAR

A CERTARA COMPANY

7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1
Wynik MAX	7/8	6/8

13. PIŚMIENNICTWO

13.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.

4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
5. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*).
6. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
8. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
9. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
10. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf> (data dostępu: 10.05.2021 r.).
11. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
12. Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.
13. Instytut Arcana a Certara Company, Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla wyrobu medycznego Exufiber® Ag+, Kraków 2021, praca nieopublikowana
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.

13.2. Ocena technologii Hydrolock® vs (technologia Hydrofiber®)

17. Investigation to Evaluate the Efficacy and Safety of Exufiber® Versus Aquacel Extra in Moderately or Strongly Exuding Venous and Mixed Ulcers of Predominantly Venous Origin (PD-497314) [data on file] <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02921750&cntry=&state=&city=&dist=>

19. Chadwick P, McCardle J. Open, non-comparative, multicenter post clinical study of the performance and safety of a gelling fibre wound dressing on diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care* 2016; 25(4): 290-300.

21. Smet, S, Beele H, Saine, L, Suys E, Henrickx B. Open, non-comparative, multi-centre post market clinical follow-up investigation to evaluate performance and safety on pressure ulcers when using a gelling fibre dressing as intended. Poster Presentation at European Pressure Ulcer Advisory Panel Conference, 2015, Ghent, Belgium.

13.3. Analiza główna

23. Lev-Tov H., Ajdic D, J Mervis et al. An interim analysis of clinical investigation to evaluate exudate management and comfort of use of an antimicrobial gelling fiber dressing in medium to highly exudative wounds. SAWC Fall Conference, Las Vegas, NV, 2-4 November 2018. Poster Number: CR-020 [poster konferencyjny].

24. Lev-Tov H., Ajdic D, J Mervis et al. A clinical investigation to evaluate the effect of an antimicrobial gelling fiber dressing* on exudate in medium to highly exuding wounds. SAWC Fall 2020 Virtual, November 4-6, 2020. Poster ID: CR-004 [poster konferencyjny].

25. Wyniki badania Lev-Tov 2020 zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03249909> (stan na dzień 08.06.2021) [rejestr badań klinicznych].

26. Protokół badania Lev-Tov 2020 [Protokół badania udostępniony online jako materiał dodatkowy do danych dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov] https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/09/NCT03249909/Prot_SAP_000.pdf

13.4. Ocena biofilmu

28. Technologia WIĘCEJ NIŻ SREBRO - Wounds International <https://www.woundsinternational.com> (data dostępu 08.06.2021)

29. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Florence Congress, Position Document. Management of Biofilm. London: Wounds International 2016

30. Bjarnsholt T, Eberlein T, Malone M, Schultz G. Management of wound biofilm Made Easy. London: Wounds International 2017; 8(2). Available from: www.woundsinternational.com

31. International Wound Infection Institute (IWII) Wound infection in clinical practice. Wounds International 2016

32. Maciej Sopata et al. Wytyczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych przegląd dostępnych substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu ran. Zalecenia polskiego towarzystwa leczenia ran.

33. Davis, S. C., Li, J., Gil, J., Head, C., Valdes, J., Glinos, G. D., Solis, M., Higa, A. and Pastar, I. (2019). Preclinical evaluation of a novel silver gelling fiber dressing on *Pseudomonas aeruginosa* in a porcine wound infection model. *Wound Rep Reg*. 27: 360-365.

34. Gil et al. Evaluation of a Gelling Fiber Dressing with Silver to Eliminate MRSA Biofilm Infections and Enhance the Healing. Poster presented at the Symposium on Advanced Wound Care Spring meeting/Wound Healing Society (WHS) Annual Meeting 2017, Apr 05 - 09, 2017, San Diego, CA, USA.

35. <https://www.woundcare-today.com/journals/issue/wound-care-today/article/Exufiber®-and-Exufiber®-ag-product-month> (data dostępu 15.05.2021r.)

36. Walker M, Parsons D. The biological fate of silver ions following the use of silver-containing wound care products - a review. *Int Wound J*. 2014 Oct;11(5):496-504.

[REDACTED]

13.5. Efektywność praktyczna

[REDACTED]

45. Pańczak K. Efekt terapii na wagę złota. <https://www.termedia.pl/poz/Efekt-terapii-na-wage-zlota,41733.html>. Redaktor: Iwona Konarska, 2021 (data dostępu: 7.06.2021).
46. Jakubowska U. Jak ważny jest dobór właściwego opatrunku do rany? [CASE STUDY]. <https://forumleczeniaran.pl/jak-wazny-jest-dobor-wlasciwego-opatrunku-do-rany-case-study/>. 2021 (data dostępu: 7.06.2021).
47. Mróz M. Czy można wyleczyć przetokę w ZSC w 45 dni? Z odpowiednią terapią to możliwe [CASE STUDY I ZDJĘCIA]. <https://forumleczeniaran.pl/czy-mozna-wyleczyc-przetoke-w-zsc-w-45-dni-z-odpowiednia-terapia-to-mozliwe-case-study-i-zdjecia/>. 2021 (data dostępu: 7.06.2021).
48. Mróz M. Czy da się wygoić owrzodzenie stopy w ZSC w 56 dni? Case study i zdjęcia. <https://forumleczeniaran.pl/czy-da-sie-wygoic-owrzodzenie-stopy-w-zsc-w-56-dni-case-study-i-zdjecia/>. 2021. (data dostępu: 7.06.2021).

[REDACTED]

13.6. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

53. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
54. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które

- nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf> (data dostępu: 10.05.2021 r.).
55. EMA, European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en>. (data dostępu 10.06.2021 r.)
 56. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>] (data dostępu 10.06.2021 r.)
 57. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] (data dostępu 10.06.2021 r.)
 58. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm> (data dostępu 10.06.2021 r.)
 59. <https://www.ecri.org/about/> (data dostępu 10.06.2021 r.)
 60. <https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen> (data dostępu 10.06.2021 r.)
 61. https://ec.europa.eu/health/md_eudamed/overview_pl (data dostępu 10.06.2021 r.)
 62. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>] (data dostępu 10.06.2021 r.)
 63. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency (data dostępu 10.06.2021 r.)
 64. Instructions for use (IFU) PD-556532_01 – materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.
 65. Farmakopea alkoholu poliwinylowego. Produkcja i stosowanie alkoholu poliwinylowego, Ł. Szajnecki, „Nowoczesne materiały i technologie. Synteza i właściwości hydrożelu poli(alkoholu winylowego)”, Zakład Chemii Polimerów, UMCS w Lublinie

13.7. Przeglądy systematyczne

Nie zidentyfikowano przeglądów spełniających kryteria włączenia do analizy.

13.8. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego

Nieadekwatny cel badania

66. Bailey, J. K., Sammet, S., Overocker, J., Craft-Coffman, B., Acevedo, C. M., Cowan, M. E. and Powell, H. M. MRI compatibility of silver based wound dressings. *Burns*. 2018. 44(8):1940-1946.
67. Bowler, P. G., Welsby, S., Towers, V., Booth, R., Hogarth, A., Rowlands, V., Joseph, A. and Jones, S. A. Multidrug-resistant organisms, wounds and topical antimicrobial protection. *Int Wound J*. 2012. 9(4):387-96.
68. Brouillard, C., Bursztejn, A. C., Latarche, C., Cuny, J. F., Truchetet, F., Goullé, J. P. and Schmutz, J. L. Silver absorption and toxicity evaluation of silver wound dressings in 40 patients with chronic wounds. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018. 32(12):2295-2299.
69. Chaudhry, Z., Sammet, S., Coffey, R., Crockett, A., Yuh, W. T. and Miller, S. Assessing the safety and compatibility of silver based wound dressings in a magnetic resonance environment. *Burns*. 2009. 35(8):1080-5.
70. Lustig, A., Alves, P., Call, E., Santamaria, N. and Gefen, A. The sorptivity and durability of gelling fibre dressings tested in a simulated sacral pressure ulcer system. *Int Wound J*. 2021. 18(2):194-208.

Typ badania

71. Bowler, P. G., Welsby, S., Hogarth, A. and Towers, V. Topical antimicrobial protection of postoperative surgical sites at risk of infection with *Propionibacterium acnes*: An in-vitro study. *Journal of Hospital Infection*. 2013. 83(3):232-237.
72. Kostenko, V., Lyczak, J., Turner, K. and Martinuzzi, R. J. Impact of silver-containing wound dressings on bacterial biofilm viability and susceptibility to antibiotics during prolonged treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. 54(12):5120-31.

Nieadekwatna interwencja

73. Forlee, M., Rossington, A. and Searle, R. A prospective, open, multicentre study to evaluate a new gelling fibre dressing containing silver in the management of venous leg ulcers. *Int Wound J*. 2014. 11(4):438-45.

74. Percival, S. L., Bowler, P. and Woods, E. J. Assessing the effect of an antimicrobial wound dressing on biofilms. *Wound Repair Regen.* 2008. 16(1):52-7.
75. Said, J., Dodoo, C. C., Walker, M., Parsons, D., Stapleton, P., Beezer, A. E. and Gaisford, S. An in vitro test of the efficacy of silver-containing wound dressings against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in simulated wound fluid. *Int J Pharm.* 2014. 462(1-2):123-8.

Opracowanie wtórne/poglądowe

76. Moore, Z. and Strapp, H. Managing the problem of excess exudate. *British journal of nursing* (Mark Allen Publishing). 2015. 24(15):512, 514-7.

Nieadekwatna populacja

77. Percival, S. L., Thomas, J., Linton, S., Okel, T., Corum, L. and Slone, W. The antimicrobial efficacy of silver on antibiotic-resistant bacteria isolated from burn wounds. *Int Wound J.* 2012. 9(5):488-93.
78. Percival, S. L., Thomas, J. G., Slone, W., Linton, S., Corum, L. and Okel, T. The efficacy of silver dressings and antibiotics on MRSA and MSSA isolated from burn patients. *Wound Repair Regen.* 2011. 19(6):767-74.
79. Pfurtscheller, K., Petnehazy, T., Goessler, W., Bubalo, V., Kamolz, L. P. and Trop, M. Transdermal uptake and organ distribution of silver from two different wound dressings in rats after a burn trauma. *Wound Repair Regen.* 2014. 22(5):654-9.

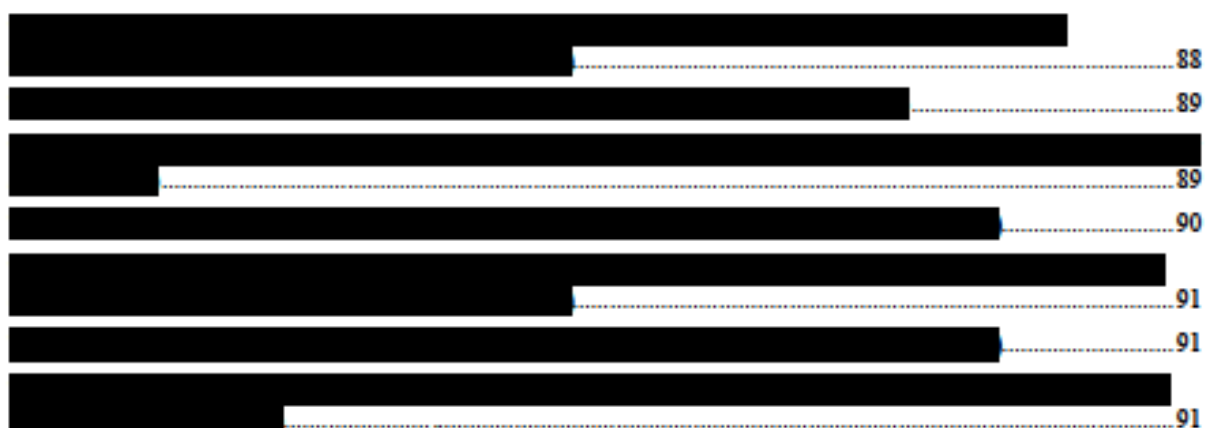
14. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)	22
Tabela 2. Badanie odnalezione w ramach rejestru badań klinicznych	26
Tabela 3. Główne cechy różnicujące Exufiber® (technologia HYDROLOCK®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [15]	34
Tabela 4. Zmiana powierzchni rany (%): Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]	37
Tabela 5. Zmiana powierzchni rany (cm ²): Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]	38
Tabela 6. Ból podczas oczyszczania rany: Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]	38
Tabela 7. Ból podczas usuwania opatrunku: Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]	39
Tabela 8. Satysfakcja klinicystów ze stosowania opatrunku: Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]	40
Tabela 9. Nieprzywieranie opatrunku do rany: Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]	41
Tabela 10. Bezpieczeństwo; Exufiber® (technologia Hydrolock®) vs Aquacel Extra (technologia Hydrofiber®) [17]	42
Tabela 11. Stan skóry wokół rany; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]	48
Tabela 12. Wysięk z rany; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]	48
Tabela 13. Nasilenie bólu wg VAS; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]	50
Tabela 14. Kliniczne objawy zakażenia; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]	50
Tabela 15. Liczby (% pacjentów), u których rana została wyleczona; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]	50
Tabela 16. Satysfakcja personelu medycznego ze stosowania opatrunku: Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]	51
Tabela 17. Satysfakcja pacjenta ze stosowania opatrunku: Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]	53
Tabela 18. Ocena bezpieczeństwa: Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]	54
Tabela 19. Satysfakcja pacjenta ze stosowania opatrunku; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]	57
Tabela 20. Zmiana charakteru wysięku podczas ostatniej wizyty względem początku terapii (Lev-Tov 2020)	62
Tabela 21. Stan wysięku podczas każdej wizyty (Lev-Tov 2020)	64
Tabela 22. Zmiana stanu rany oraz skóry wokół rany podczas ostatniej wizyty względem oceny wyjściowej (Lev-Tov 2020)	66
Tabela 23. Zmiana rozmiaru rany podczas ostatniej wizyty względem oceny wyjściowej (Lev-Tov 2020)	68
Tabela 24. Rodzaj tkanki w łożysku rany (Lev-Tov 2020)	68
Tabela 25. Częstotliwość zmian opatrunku pomiędzy wizytami (Lev-Tov 2020)	69
.....	70
.....	70
Tabela 28. Łatwość stosowania i parametry techniczne opatrunku po 4 tygodniach stosowania opatrunków Exufiber® Ag+ oraz Aquacel Ag Extra (Lev-Tov 2020)	71
Tabela 29. Wygodę, dopasowanie oraz akceptowalność opatrunków (Lev-Tov 2020)	72
Tabela 30. Zdarzenia niepożądane (Lev-Tov 2020)	73
Tabela 31. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane* (Lev-Tov 2020)	74

Tabela 32. Poszczególne zdarzenia niepożądane* (Lev-Tov 2020).....	75
Tabela 33. Wpływ opatrunku Exufiber® Ag+ vs inne opatrunki vs brak leczenia w zapobieganiu odtwarzania się biofilmu <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [33].....	78
Tabela 34. Ocena zdolności opatrunku Exufiber® Ag+ vs inne opatrunki i brak leczenia w zapobieganiu odtwarzania się biofilmu <i>Staphylococcus aureus</i> [34].....	81
.....	86
.....	87
.....	90
Tabela 38. Charakterystyka przypadków leczenia pacjentów przy zastosowaniu opatrunku Exufiber® Ag+.....	93
.....	110
.....	110
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> (badania pierwotne i wtórne) – Exufiber® Ag+.....	120
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (badania pierwotne i wtórne) – Exufiber® Ag+.....	121
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> (badania pierwotne i wtórne) – Exufiber® Ag+.....	122
Tabela 44. Charakterystyka badania <i>NCT 02921750</i>	125
Tabela 45. Charakterystyka badania jednoramiennego <i>Chadwick 2016</i>	128
Tabela 46. Charakterystyka badania <i>Lev-Tov 2020</i>	131
.....	136
Tabela 48. Ocena ryzyka błędów systematycznego dla badania <i>NCT 02921750</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”.....	139
Tabela 49. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędów systematycznego dla badania <i>NCT 02921750</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i>	140
Tabela 50. Ocena badania <i>Lev-Tov 2020</i> za pomocą skali NOS (max: 9 gwiazdek).....	142
Tabela 51. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.....	143
Tabela 52. Ocena badań obserwacyjnych w skali NICE (<i>Chadwick 2016, RS EXU AG NH 2017-18_1/RS EXU AG NH 2017-18_2</i>).....	143

15. SPIS WYKRESÓW

[redacted]	37
[redacted]	43
[redacted]	43
[redacted]	44
[redacted]	44
[redacted]	44
[redacted]	45
Wykres 8. Wysięk z rany podczas 12-tygodni stosowania opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) wśród pacjentów z owrzodzeniami w przebiegu stopy cukrzycowej [19]	49
Wykres 9. Zmiana powierzchni rany podczas 12-tygodni leczenia; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [19]	49
Wykres 10. Satysfakcja personelu medycznego ze stosowania opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) podczas 12-tyg. leczenia [19]	52
Wykres 11. Satysfakcja pacjentów ze stosowania opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) podczas 12-tygodni leczenia [19]	53
Wykres 12. Ocena bólesia rany; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]	55
Wykres 13. Stan skóry wokół rany; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]	55
Wykres 14. Zmiana powierzchni rany podczas 6-tygodni leczenia; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]	56
Wykres 15. Satysfakcja badaczy ze stosowania opatrunku Exufiber® (technologia Hydrolock®) podczas 6-tygodni leczenia [21]	56
Wykres 16. Nasilenie bólu wg VAS; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]	57
Wykres 17. Właściwości chłonne opatrunku; Exufiber® (technologia Hydrolock®) [21]	58
[redacted]	59
[redacted]	60
[redacted]	60
[redacted]	63
[redacted]	63
Wykres 23. Opatrunek Exufiber® Ag+ vs inne opcje terapeutyczne oraz brak leczenia w zapobieganiu odtwarzania biofilmu <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [33]	80
Wykres 24. Zapobieganie odtwarzaniu się biofilmu <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; opatrunek Exufiber® Ag+ vs Aquacel Ag + Extra	81
Wykres 25. Opatrunek Exufiber® Ag+ (A) vs inne opcje terapeutyczne (B, C) oraz brak leczenia (D) w zapobieganiu powstawania opornego na metycylinę biofilmu <i>Staphylococcus aureus</i> [34]	83
Wykres 26. Opatrunek Exufiber® Ag+ (A) vs inne opcje terapeutyczne (B, C) oraz vs brak leczenia (D) w zapobieganiu odtwarzaniu się struktur MRSA [34]	83
Wykres 27. Epitelizacja rany oraz grubość naskórka; Exufiber® Ag+ vs inne opcje terapeutyczne oraz brak leczenia [34]	84
[redacted]	88



Wykres 36. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): 124