



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

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, październik 2020



**Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej, Analizy Ekonomicznej oraz Analizy Wpływu na Budżet Płatnika w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4331.1.2020.KMu.2) dla wniosku o objęcie refundacją dla wyrobu medycznego:**

**DibuCell Active, dibutyrylochityna, jałowy opatrunek biopolimerowy, 10 x 10 cm, 100 cm<sup>2</sup>, 1 sztuka, EAN: 5905669556088; we wskazaniu: przewlekłe owrzodzenia.**

Mając na uwadze, iż wniosek o objęcie refundacją wyrobu medycznego Dibucell Active jest pierwszym dotyczącym wysokospecjalistycznego opatrunku ocenianym przez Agencję według zasad ustalanych w Ustawie o refundacji leków z 2012 roku, poczyniono dodatkowe starania w zakresie uzupełnienia Analiz i wytlumaczenia specyficznego charakteru analiz dla opatrunków wynikających z odmiennej niż w przypadku leków dostępności badań klinicznych oraz wszelkiego rodzaju źródeł informacji, które można wykorzystać w analizach.

Dodatkowo analizy ekonomiczne zostały poddane aktualizacji poprzez uwzględnienie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020 roku.

Wszystkie zaktualizowane analizy wraz ze źródłami zostały przekazane wraz z niniejszym pismem.

Niniejszy dokument zawiera (nazwa rozdziału wraz ze stroną):

Odpowiedź na uwagę numer 1. ....	3
a) Wstęp .....	3
b) Charakter wybranych komparatorów – udział w rynku i koszt jednostkowy .....	4
c) Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	7
2. Uwaga AOTMiT (uwaga dotyczy kryteriów przeglądu systematycznego AKL) .....	15
Odpowiedź na uwagę numer 2 .....	15
3. Uwaga AOTMiT (uwaga dotyczy wykorzystania alternatywnych źródeł informacji w analizie wrażliwości) .....	16
Odpowiedź na uwagę numer 3 .....	17
4. Uwaga AOTMiT (uwaga dotyczy liczebności populacji nieuwzględnionej we Wniosku) .....	17
Odpowiedź na uwagę numer 4 .....	18
5. Uwaga AOTMiT (uwaga dotyczy źródeł danych na temat zużycia opatrunków) .....	18
Odpowiedź na uwagę numer 5 .....	18
6. Uwaga AOTMiT (uwaga dotyczy źródeł nieprzekazanych do Agencji) .....	18
Odpowiedź na uwagę numer 6. ....	19

## 1. Uwaga AOTMiT (uwaga dotyczy uzasadnienia wyboru komparatorów)

### 1. Uwaga do całości analiz:

1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, niezależnie od tego czy są finansowane ze środków publicznych, czy też są dostępne i stanowią praktykę kliniczną, ale świadczenia refundowane ich nie obejmują. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. również podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce.

W przedłożonych analizach, jako komparatory uznano opatrunki Suprasorb C, Sorbalgon, Fibracol Plus i Medisorb H (wybrane produkty z grup limitowych: 220.9. Opatrunki kolagenowe, 220.1. Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne, 220.2. Opatrunki hydrokolooidowe).

W ramach procedury wyboru komparatorów wskazano, iż z listy opatrunków refundowanych we wskazaniu „Przewlekłe owrzodzenia” wykluczono produkty o właściwościach antybakteryjnych, produkty w innej postaci niż analizowana interwencja oraz opatrunki poliuretanowe, które mogą zostać zastosowane jako opatrunek chłonny wspólnie z DibuCell Active. Następnie „po rozważeniu właściwości poszczególnych opatrunków oraz szczegółowej analizie rynku sprzedaży” oraz weryfikacji wyselekcjonowanych produktów w drodze ankiet eksperckich wyznaczono wskazane powyżej komparatory.

Należy jednak wskazać, że nie przedstawiono szczegółowych kryteriów przeprowadzonej analizy i nie opisano szczegółowo procesu wykonanej selekcji. Jednocześnie wytyczne kliniczne nie określają poszczególnych produktów stosowanych w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, podkreślając konieczność indywidualnego dopasowania opatrunku w zależności od stanu rany. Dodatkowo ankietowani przez wnioskodawcę eksperci wskazali oprócz wyselekcjonowanych produktów również inne rodzaje opatrunków.

Tym samym, w związku z brakiem przedstawienia pełnego uzasadnienia dla wybranych przez wnioskodawcę komparatorów, zasadnym jest przeprowadzenie porównania ocenianej interwencji z innymi opatrunkami zakwalifikowanymi do grup limitowych: 220.1. Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne, 220.2. Opatrunki hydrokolooidowe, 220.12. Opatrunki w postaci żelu, 220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami, 220.5. Opatrunki hydrożelowe, 220.6. Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany, 220.9. Opatrunki kolagenowe, we wskazaniu „Przewlekłe owrzodzenia”, tj. wskazaniu zgodnym ze wskazaniem wnioskowanym.

W związku z nieuwzględnieniem aktywnego komparatora analizy nie spełniają następujących wymagań § 4 ust. 1 pkt 2-5, § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Dodatkowo, ze względu na to, iż wyrób medyczny DibuCell Active jest przeciwwskazany do zastosowania na rany nieoczyszczone, z widocznymi cechami infekcji, z grona potencjalnych komparatorów wyeliminowano opatrunki antybakteryjne (w tym zawierające jony srebra), wskazując iż, są przeznaczone do stosowania u pacjentów, u których w przebiegu przewlekłych owrzodzeń doszło do rozwoju infekcji. Zaznaczono również, iż Dibucell ma być stosowany z opatrunkiem chłonnym.

Wątpliwości budzi jednak fakt, że AKL oparto przede wszystkim o wyniki badania RCT w którym porównano skuteczność opatrunku Dibucell Active (opatrunek pierwotny) + Biatain Ag (opatrunek wtórny) vs Biatain Ag (opatrunek pierwotny i wtórny), u pacjentów z owrzodzeniem podudzi bez widocznych cech infekcji. Tym samym, konstrukcja badania wskazuje na możliwość stosowania opatrunku Dibucell Active wraz z opatrunkiem antybakteryjnym i tym samym zasadnym wydaje się być jego porównanie z opatrunkami refundowanymi w ramach grup 220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany, 220.14. Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany, dla których wskazano, iż mogą być zastosowane w leczeniu ran zagrożonych zakażeniem, a nie tylko ran z objawami infekcji.

Powyzsza kwestia nie została omówiona w analizach. W związku z tym zwracam się z prośbą o wyjaśnienie w sprawie możliwości stosowania opatrunku Dibucell Active wraz z opatrunkiem antybakteryjnym. Jednocześnie, w przypadku uznania wybranych

*opatrunków przeciwbakteryjnych jako komparatory powinny one zostać uwzględnione w Analizie Klinicznej, Ekonomicznej i Wpływu na Budżet Wnioskodawcy.*

## **Odpowiedź na uwagę numer 1.**

### **a) Wstęp**

W analizach uwzględniono te opatrunki, które z najwyższym prawdopodobieństwem będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Z uwagi na charakter wnioskowanej technologii medycznej, która jest wysokospecjalistycznym opatrunkiem pierwotnym (stosowanym bezpośrednio na ranę) w praktyce klinicznej spodziewane jest przejście przede wszystkim komparatorów o podobnych właściwości i sposobie aplikacji (stosowanie na rany uprzednio oczyszczone, bez cech infekcji, w celu przyspieszenia gojenia). Nie wyklucza to jednak stosowania opatrunków zawierających jony srebra, gdyż te w przypadku wysokiego ryzyka zakażenia mogą być stosowane jako opatrunek wtórny wraz z wnioskowaną technologią. Niemniej jednak z uwagi na brak charakteru antyseptycznego wnioskowanej technologii nie będzie ona zastępowała wysokospecjalistycznych opatrunków pierwotnych o charakterze antyseptycznym, te opatrunki stosowane są na rany z wysokim ryzykiem zakażenia i/lub z cechami zakażenia.

W badaniu dla wnioskowanej technologii opatrunek Biatain Ag<sup>®</sup> stosowano w obydwu grupach – w badaniu wnioskowana technologia „zastąpiła” „brak opatrunku” (wnioskowana technologia była dodatkowym opatrunkiem na ranę względem opatrunku grupy kontrolnej). Ze względu na dużą dostępność wysokospecjalistycznych opatrunków w Polsce, sytuacja taka jak w badaniu klinicznym nie jest spodziewana – w praktyce klinicznej na rany wymagające specjalistycznych opatrunków pierwotnych są one stosowane, natomiast w badaniu (ze względu etycznych – brak narażenia pacjenta na utratę zdrowia lub spowolnienie procesu gojenia ze względu na protokół badania) uwzględniono pacjentów z ranami, które mogłyby być leczone z uwzględnieniem samego opatrunku Biatain Ag<sup>®</sup>.

Przeprowadzono wieloetapowy wybór komparatorów dla opatrunku DibuCell Active<sup>®</sup>, który uwzględnił:

- opcje refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (z uwagi na wysoką liczbę refundowanych opatrunków specjalistycznych wykluczono opatrunki nier refundowane);
- wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia przewlekłych owrzodzeń (niezalecające stosowania opatrunków przeciwbakteryjnych na rany niezakażone – wykluczono opatrunki z grup limitowych 220.10, 220.13, 220.14, 220.7, 220.8);
- możliwość jednoczesnego stosowania z opatrunkiem DibuCell Active<sup>®</sup> (wykluczono opatrunki piankowe, mogące być stosowane jednocześnie – tj. jako opatrunki wtórne z DibuCell Active<sup>®</sup> – wykluczono opatrunki z grupy limitowej 220.4);
- postać opatrunku (znacznie odbiegająca od formy opatrunku DibuCell Active<sup>®</sup> – wykluczono opatrunki z formie pasty z grupy limitowej 220.11);
- właściwości, przeznaczenie, skład surowcowy (wykluczono pojedyncze opatrunki z pozostałych grup limitowych);

- udział w rynku i koszt sprzedaży;
- opinie Ekspertów klinicznych.

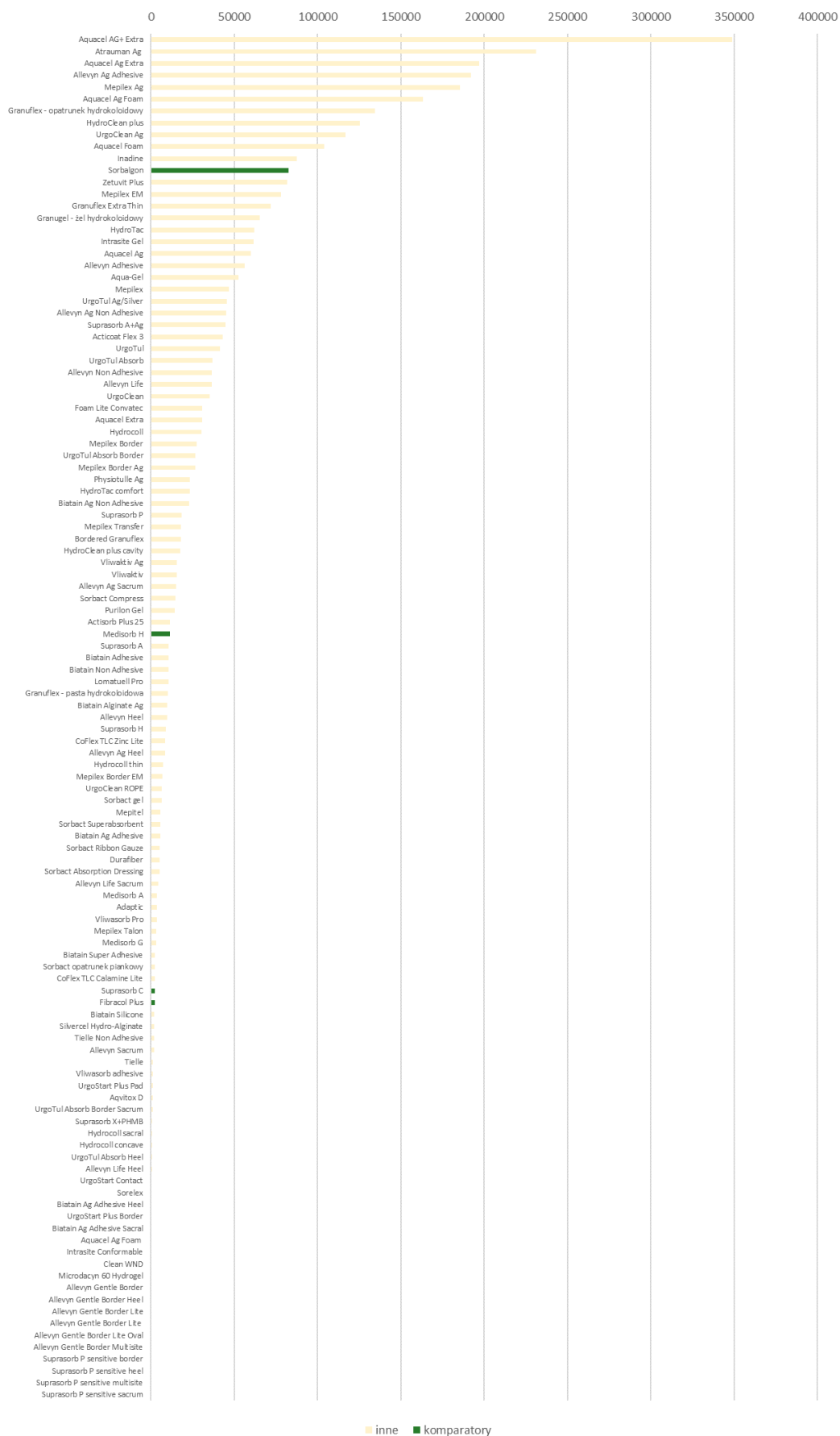
Ostatecznie do grona komparatorów dla opatrunku DibuCell Active® wybrano 4 opatrunki: Fibracol Plus®, Suprasorb C®, Medisorb H® i Sorbalgon®.

**Szersze omówienie wyboru komparatorów zostało zaprezentowane pod literą c).**

#### **b) Charakter wybranych komparatorów – udział w rynku i koszt jednostkowy**

W analizach uwzględniono opatrunki Fibracol Plus®, Suprasorb C®, Medisorb H® i Sorbalgon® jako komparatory dla wnioskowanej technologii.

W 2019 roku zrefundowanych zostało 3 584 989 jednostkowych opakowań opatrunków refundowanych od 1 września 2020 roku (wg referencji [36] z Analizy ekonomicznej). **Komparatory dla wnioskowanej technologii stanowiły jedno z najczęściej refundowanych opakowań w 2019 roku, oceniając łącznie również z opatrunkami które nie są wysokospecjalistyczne i które nie są stosowane zamiennie z wnioskowaną technologią.**



Rysunek 1. Liczba sprzedanych opakowań jednostkowych refundowanych opatrunków.

Opatrunki o wyższej sprzedaży niż uwzględnione komparatory stanowiły przede wszystkim: 1) opatrunki o właściwościach antyseptycznych, które stosowane są jako opatrunki pierwotne lub 2) opatrunki stosowane przede wszystkim jako wtórne, również z wnioskowaną technologią (por. informacje przy lit. c).

Komparatory uwzględnione w opracowaniu cechowały się ceną detaliczną z zakresu od 3,93 PLN do 134,03 PLN za opakowanie jednostkowe, niezależnie od wielkości opatrunku. Tylko 0,04% rynku sprzedaży opatrunków w 2019 roku cechuje się niższą ceną jednostkową opatrunku ale również tylko 0,36% rynku sprzedaży opatrunków w 2019 roku cechuje się wyższą ceną jednostkową opatrunku. Tym samym **w analizach uwzględniono komparatory o cenach detalicznych na poziomie cen detalicznych 99,6% rynku sprzedaży jednostkowych opakowań opatrunków w 2019 roku.**

Do analogicznych wniosków można dojść przeprowadzając ww. analizę dla jednostek wielkości opatrunków (100 cm<sup>2</sup> i 30 g). Przy czym należy zwrócić uwagę na fakt, iż taka analiza będzie mało wiarygodna ze względu na uwzględnienie w niej opatrunków wtórnych o dużej wielkości, które nie spełniają kryteriów opatrunków wysokospecjalistycznych.

Tabela 1. Koszt komparatorów względem kosztu wszystkich refundowanych opatrunków.

Perspektywa	Zakres kosztu komparatorów, PLN	% rynku sprzedaży w 2019 roku o koszcie jednostki (100 cm <sup>2</sup> , 30 g) w zakresie kosztu komparatorów	% rynku sprzedaży w 2019 roku o koszcie jednostki (100 cm <sup>2</sup> , 30 g) NIŻSZYM od kosztu komparatorów
NFZ	4,44 do 26,56*	95,7%	4,3%
Wspólna	6,35 do 68,42**	96,3%	3,7%

\* średni koszt średnich kosztów komparatorów w zakresie od 4,67 PLN do 26,56 PLN;

\*\* średni koszt średnich kosztów komparatorów w zakresie od 6,82 PLN do 67,61 PLN

**Ustalono, że tylko 4,3% (perspektywa NFZ) i 3,7% (perspektywa wspólna) rynku sprzedaży opatrunków w 2019 roku cechowała się kosztem jednostkowym (za 100 cm<sup>2</sup> lub 30 g) niższym od kosztu komparatorów uwzględnionych w opracowaniu.**

Przy czym do opatrunków o niższym koszcie od komparatorów należą tylko opatrunki niespełniające kryteriów komparatorów (opatrunki o właściwościach antyseptycznych, które stosowane są jako opatrunki pierwotne lub opatrunki stosowane przede wszystkim jako wtórne, również z wnioskowaną technologią jako opatrunek chłonny\*).

Na uwagę zasługują fakt, że ww. analizy nie uwzględniają częstotliwości zmiany opatrunków. Część opatrunków o niższym koszcie od komparatorów może wymagać częstszych zmian i generować wyższe sumaryczne koszty zapatrzania. Niemniej jednak opatrunki te nie stanowią komparatorów dla wnioskowanej technologii, więc nie przeprowadzono oceny częstotliwości ich wymiany.

\* Opatrunki o niższym koszcie niż komparatory: Vliwaktiv, Sorbact Ribbon Gauze, Vliwasorb Pro, Allevyn Adhesive, Allevyn Heel, Allevyn Non Adhesive, Allevyn Sacrum, CoFlex TLC, Calamine Lite, CoFlex TLC Zinc Lite, Suprasorb P



### c) Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z przytoczonymi przez Agencję fragmentami:

- Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, zgodnie z którym przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- Wytucznych oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r., które podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce;

wybór aż 4 refundowanych komparatorów (należących do 3 różnych grup limitowych: 220.1, 220.9, 220.2) dla opatrunku DibuCell Active®, stosowanych w leczeniu przewlekłych owrzodzeń wydaje się spełniać powyższe wymogi, zarówno pod względem liczby komparatorów, jak i finansowania ze środków publicznych w Polsce.

**Sugerowana przez Agencję zasadność przeprowadzenia porównania analizowanej interwencji z innymi opatrunkami z grup limitowych:**

- 220.1. *Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne,*
- 220.2. *Opatrunki hydrokolooidowe;*
- 220.12. *Opatrunki w postaci żelu;*
- 220.3. *Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami;*
- 220.5. *Opatrunki hydrożelowe;*
- 220.6. *Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany,*
- 220.9. *Opatrunki kolagenowe,*

**a także z uwagi na konstrukcję badania ULCERUS z opatrunkami z grup limitowych:**

- 220.10. *Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany,*
- 220.14. *Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany,*

oznacza w praktyce porównanie z ponad 70 wyrobami medycznymi (łącznie liczba refundowanych wyrobów medycznych z grup limitowych 220.1, 220.2, 220.12, 220.3, 220.5, 220.6, 220.9, bez uwzględnienia, że niektóre z opatrunków refundowane są w kilku rozmiarach) oraz dotatkowo ponad 20, z grup limitowych 220.10 i 220.14 (bez uwzględnienia, że niektóre z opatrunków refundowane są w kilku rozmiarach).

**Porównanie z tak ekstremalnie wysoką liczbą komparatorów jest nie tylko trudne do przeprowadzenia pod względem technicznym, ale również wydaje się być nieuzasadnione, ponieważ w poszczególnych grupach limitowych znajdują się wyroby medyczne, które ze względu na specyficzne właściwości, stopień i zasadność wykorzystania w subpopulacji**

**chorych z przewlekłymi owrzodzeniami, dla których przeznaczony jest DibuCell Active® (m.in. ranami oczyszczonymi, bez cech infekcji), nie zostaną w praktyce zastąpione przez analizowaną interwencję.**

W odpowiedzi na uwagi Agencji dotyczące niewystarczającego opisu selekcji komparatorów dla DibuCell Active®, poniżej przedstawiono uzupełnione, szczegółowe uzasadnienie dokonanego wyboru.

Wybór komparatorów dla wyrobu medycznego DibuCell Active® dokonano etapami, w ramach których rozpatrywano następujące aspekty:

1. refundację w analizowanym wskazaniu w Polsce;
2. wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia przewlekłych owrzodzeń;
3. możliwość jednoczesnego stosowania z opatrunkiem DibuCell Active®;
4. postaci/formy stosowania (np. pasta);
5. specyficzne właściwości, przeznaczenie, skład surowcowy;
6. udział w rynku sprzedaży;
7. zastosowanie w praktyce klinicznej w analogicznej do DibuCell Active® populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami (rany oczyszczone, bez cech infekcji), na podstawie ankiet skierowanych do 6 ekspertów klinicznych, specjalizujących się w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, z różnych ośrodków na terenie Polski.

#### Etap 1 - refundacja w analizowanym wskazaniu w Polsce

Aktualnie w Polsce, we wskazaniu „przewlekłe owrzodzenia” refundowanych jest ponad 100 opatrunków w obrębie 14 grup limitowych:

- 220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne,
- 220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany,
- 220.11, Opatrunki w postaci pasty,
- 220.12, Opatrunki w postaci żelu,
- 220.13, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające nanokrystaliczne srebro,
- 220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany
- 220.2, Opatrunki hydrokolidowe,
- 220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami,
- 220.4, Opatrunki poliuretanowe,
- 220.5, Opatrunki hydrożelowe,
- 220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany,
- 220.7, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra,
- 220.8, Opatrunki z węglem aktywowanym,
- 220.9, Opatrunki kolagenowe.

W związku z szeroką gamą finansowanych ze środków publicznych wyrobów medycznych, w czasie wyboru komparatora dla opatrunku DibuCell Active® skupiano się jedynie na opcjach refundowanych.

#### Etap 2 - wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne praktyki klinicznej podkreślają konieczność indywidualnego dopasowania opatrunku w zależności od stanu rany (przewlekłego owrzodzenia); przy czym nie wskazują konkretnych wyrobów medycznych które mogłyby być stosowane, podobnie jak DibuCell Active®, na rany niezakażone i uprzednio oczyszczone.

Niemniej jednak zgodnie z wytycznymi European Wound Management Association (EWMA)/Wounds Australia (WA) [1] oraz Society for Vascular Surgery (SVS)/American Venous Forum (AVF) [2] nie jest rekomendowane stosowanie opatrunków o właściwościach antybakteryjnych (zawierających srebro, miód, kadeksomer jodu) na rany, które nie wykazują cech zakażenia.

Jakkolwiek stosowanie na rany opatrunków z srebrem uchodzi za ogólnie bezpieczne, kilka badań sugeruje, że wchłanianie srebra do układu krążenia poprzez rany skórne może prowadzić do zaburzeń neurologicznych, nerkowych, czynności wątroby i układu krwiotwórczego. Badania przeprowadzone w 2018 roku wśród pacjentów z przewlekłymi ranami (owrzodzeniami) wskazują, że długotrwałe stosowanie opatrunków ze srebrem może powodować kumulację tego pierwiastku w organizmie (u połowy pacjentów po 1 miesiącu terapii stwierdzono zwiększenie poziomu srebra w organizmie). Poziom srebra był dodatnio skorelowany z powierzchnią rany, na którą stosowano opatrunek ze srebrem. Należy zatem odradzać zarówno długotrwałe stosowanie, jak i powtarzalne zabiegi opatrunkami ze srebra, szczególnie u osób starszych, które często cierpią z powodu niedożywienia i niedokrwistości, aby uniknąć potencjalnej kumulacji toksyczności [3]. Warto także zwrócić uwagę, iż w rzadkich przypadkach opatrunki zawierające srebro wywoływać mogą u pacjentów miejscowe reakcje alergiczne [5].

Ponadto jeden z ankietowanych ekspertów klinicznych (Marcin Jankowski) w ogólnym pytaniu odnoszącym się do opatrunków stosowanych w Polsce w leczeniu przewlekłych owrzodzeń zaznaczył, że opatrunki ze srebrem stosowane są w leczeniu owrzodzeń/ran zakażonych.

W związku z powyższym z grona komparatorów dla opatrunku DibuCell Active® wykluczono opatrunki typowo antybakteryjne, zawierające jony srebra czy aktywny węgiel, tj. z grup limitowych: 220.10, 220.13, 220.14, 220.7, 220.8.

#### Wyjaśnienie dotyczące konstrukcji badania ULCERUS 1/2014

W momencie projektowania badania ULCERUS 1/2014 nie było dostępnego na rynku aktywnego opatrunku zarówno o podobnych właściwościach (całkowicie degradujących w obrębie rany) jak i sposobie stosowania (nie wymagających usuwania z rany a jedynie dokładania kolejnej warstwy) do DibuCell Active®. Spośród dostępnych wyrobów medycznych poszukiwano więc opatrunków, które wymagają możliwie najrzadszych zmian a także mogłyby być stosowane zarówno jako opatrunek pierwotny (w grupie kontrolnej) jak i wtórny (czyli chłonny, możliwy do zastosowania w grupie badanej, wraz z DibuCell Active). Wybór tego samego opatrunku w grupie kontrolnej, jak i dodanego do DibuCell

Active® w grupie badanej, pozwalał na wykazanie różnic w przebiegu gojenia, wynikających z wpływu badanego produktu.

Ówczesnie na rynku znajdowały się dwa rodzaje opatrunków, spełniających powyższe warunki Aquacel Ag oraz Biatain Ag, mogące pełnić funkcję zarówno opatrunku pierwotnego jak i wtórnego, dla których deklarowany, skuteczny czas przebywania na ranie wynosił 7 dni. W związku z tym, że opatrunek Aquacel Ag żeluje w łożysku rany, jego zastosowanie jako opatrunku chłonnego wraz z DibuCell Active® mogłoby spowodować pokrycie analizowanej interwencji warstwą żelu, utrudniającą degradację w środowisku rany. W projekcie badania ULCESUS 1/2014 uwzględniono zatem jedynie opatrunek Biatain Ag.

Opatrunek Biatain Ag nie stanowi zatem komparatora dla analizowanej interwencji, ponieważ był stosowany zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej badania, a podstawowym celem badania była ocena efektów stosowania opatrunku DibuCell Active® względem jego niezastosowania [4].

#### Źródła:

- [1] Franks P, Barker J, Collier M i wsp. Management of patients with venous leg ulcer: challenges and current best practice. J Wound Care. 2016;25(6):1-67.
- [2] O'Donnell TF, Passman MA, Marston WA i wsp. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. J Vasc Surg. 2014;60(2):3S-59S.
- [3] C Brouillard, A-C Bursztejn, C Latarche i wsp. Silver absorption and toxicity evaluation of silver wound dressings in 40 patients with chronic wounds. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(12):2295-2299.
- [4] Bieniek E, Piaskowski S, Skołucka-Szary K. Ocena kliniczna wyrobu medycznego DibuCell Active® (Celther Act). Wersja 03 2017. [data on file - materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [5] Szkiler E. Dibutyrylochityna w leczeniu ran niegojących się. Opis przypadków i doświadczenia własne. Biblioteka Faktów 2019, 2: 3-12.

#### Etap 3 - właściwości – możliwość jednoczesnego stosowania z opatrunkiem DibuCell Active®

Opatrunek DibuCell Active® należy przykryć opatrunkiem chłonnym, korzystnie opatrunkiem piankowym. W związku z tym z grona potencjalnych komparatorów dla analizowanej interwencji wyeliminowano opatrunki piankowe (poliuretanowe), tj. wszystkie produkty z grupy limitowej 220.4.

#### Etap 4. - forma stosowania/postać

Z uwagi na inną formę stosowania, znacznie odbiegającą od formy opatrunku DibuCell Active® tj. bezpostaciową pastę, z grupy komparatorów wykluczono opatrunki z grupy limitowej 220.11. Ponadto dodatkowo jedna z ekspertek uczestnicząca w badaniu ankietowym (Małgorzata Malinowska) zaznaczyła wyraźnie, że jedyny opatrunek z grupy limitowej 220.11 (Granuflex – pasta) nie stanowi komparatora dla DibuCell Active®.

## Etap 5 - Właściwości, przeznaczenie i skład surowcowy

Z poszczególnych grup limitowych wykluczano opatrunki cechujące się odmiennym przeznaczeniem niż DibuCell Active np.:

- na owrzodzenie umiejscowione w specyficznym zdefiniowanych częściach ciała, tj. np. na pięcie, czy ran tunelowych;
- zawierające czynne substancje przeciwbakteryjne lub z uwagi na właściwości, we wskazaniach opisanych w ulotkach informacyjnych szczególnie przeznaczonych do stosowania na rany zakażone;
- możliwe do zastosowania jako opatrunki chłonne wraz z DibuCell Active®;
- stosowane na innym etapie leczenia owrzodzenia np. tylko w fazie naskórkowania.

**Tabela 2. Zestawienie przyczyn wykluczenia z grona komparatorów dla DibuCell Active® dla pozostałych opatrunków\* w obrębie poszczególnych grup limitowych.**

Nazwa grupy limitowej	Nazwa handlowa (substancja czynna) – czerwonym kolorem oznaczone opatrunki wykluczone z grona komparatorów	Przyczyna wykluczenia z grona komparatorów dla DibuCell Active®
220.1, Opatrunki alginianowe i hydro włókienne	Medisorb A® (Emplastry alginatosa et hydrofibrica) Sorbalgon® (Emplastry alginatosa et hydrofibrica) Suprasorb A® (Emplastry alginatosa et hydrofibrica)	-
220.2, Opatrunki hydrokolooidowe	Bordered Granuflex® (Emplastry hydrocolloidosa) Granuflex® (Emplastry hydrocolloidosa) Granuflex Extra Thin® (Emplastry hydrocolloidosa) Hydrocoll® (Emplastry hydrocolloidosa) <b>Hydrocoll concave® (Emplastry hydrocolloidosa)</b> <b>Hydrocoll sacral® (Emplastry hydrocolloidosa)</b> <b>Hydrocoll thin® (Emplastry hydrocolloidosa)</b> Lomatuell Pro® (Emplastry hydrocolloidosa) Medisorb H® (Emplastry hydrocolloidosa) Suprasorb H® (Emplastry hydrocolloidosa)	Hydrocoll Concave – opatrunek o specyficznym kształcie, przeznaczony jedynie do ran zlokalizowanych na stożkowatych częściach ciała tj. piętach łokciach  Hydrocoll Sacral - opatrunek o specyficznym kształcie, przeznaczony jedynie do ran zlokalizowanych w okolicy krzyżowej (ran odleżynowych)  Hydrocoll Thin – opatrunek stosowany na innym etapie leczenia owrzodzenia; przeznaczony specyficznie do ran w fazie naskórkowania z niewielkim wysiękiem.
220.12, Opatrunki w postaci żelu	<b>Intrasite Gel® (Emplastry hydropolymerosa)</b> Medisorb G® (Emplastry hydropolymerosa) <b>Microdacyn 60 Hydrogel® (Emplastry hydropolymerosa)</b> Suprasorb G® (Emplastry hydropolymerosa) <b>Aqvitox D®</b> Granugel® <b>Purilon Gel®</b>	Intrasite Gel – nieodpowiednie przeznaczenie - żel przeznaczony do szybkiego usuwania z rany tkanki martwiczej; na początkowych etapach leczenia konieczność codziennej zmiany  Microdacyn 60 Hydrogel – nieodpowiednie przeznaczenie, sposób stosowania i działanie - wodny roztwór oksydantów o działaniu antybakteryjnym; służy do odkażania i płukania ran  Aqvitox D - nieodpowiednie przeznaczenie – preparat antyseptyczny, zawiera kwas podchloryny HOCl i podchloryn sodu NaOCl w stężeniu 0,03% które; żel do uwadniania suchej tkanki martwiczej i włóknika  Purilon gel – nieodpowiednie przeznaczenie - typowo do selektywnego oczyszczenia rany z czarnej/żółtej tkanki martwiczej
220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami	<b>Clean WND® (Emplastry conlativi)</b> HydroTac® (Emplastry conlativi) HydroTac Comfort® (Emplastry conlativi) <b>Suprasorb X+PHMB® (Emplastry conlativi)</b>	Clean WMD – nieodpowiednie przeznaczenie – opatrunek przeznaczony do oczyszczania ran;  Suprasorb X+PHMB – nieodpowiednie przeznaczenie – typowo dla ran zakażonych lub o wysokim ryzyku zakażenia, zawiera substancję przeciwbakteryjną polihexametylen biguanidu
220.5, Opatrunki hydrożelowe	Aqua-Gel® (Emplastry hydropolymerosa)	-
220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	Adaptic® (Emplastry microfibrum cellulosa) <b>Allewyn Life® (Emplastry microfibrum cellulosa)</b> <b>Allewyn Life Heel® (Emplastry microfibrum cellulosa)</b>	Allewyn Life – możliwy do zastosowania wraz z DibuCell Active® zdaniem połowy ankietowanych Ekspertów;

Nazwa grupy limitowej	Nazwa handlowa (substancja czynna) – czerwonym kolorem oznaczone opatrunki wykluczone z grona komparatorów	Przyczyna wykluczenia z grona komparatorów dla DibuCell Active®
	<p><b>Allevyn Life Sacrum® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>            Aquacell Extra® (Emplastry microfibricum cellulosae)  <b>Aquacell Foam® - wersja przylepna i nieprzylepna (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>            Biatain Silicone® (Emplastry hydrocolloidosa)  <b>Biatain Adhesive® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Biatain Adhesive Heel® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Biatain Adhesive Sacral® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Biatain Non Adhesive® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>            Batain Super Adhesive® (Emplastry microfibricum cellulosae)            Durafiber® (Emplastry microfibricum cellulosae)  <b>Foam Lite Convatec® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Inadine® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Mepilex® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Mepilex Border® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Mepilex Border EM® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Mepilex EM® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Mepilex Talon® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>            Mepilex Transfer® (Emplastry microfibricum cellulosae)            Mepitel® (Emplastry microfibricum cellulosae)  <b>Sorbact Absorption Dressing® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Sorbact Compress® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Sorbact gel® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Sorbact® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Sorbact Ribbon Gauze® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Sorbact Superabsorbent® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Tielle® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>            Tielle Non-Adhesive® (Emplastry microfibricum cellulosae)            Urgo-Clean® (Emplastry microfibricum cellulosae)  <b>Urgo-Clean ROPE® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>            UrgoTul Absorb® (Emplastry microfibricum cellulosae)            UrgoTul Absorb Border® (Emplastry microfibricum cellulosae)  <b>UrgoTul Absorb Heel® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>            UrgoTul® (Emplastry microfibricum cellulosae)            Vliwasorb adhesive® (Emplastry microfibricum cellulosae)            Vliwasorb Pro® (Emplastry microfibricum cellulosae)            Zetuvit Plus® (Emplastry microfibricum cellulosae)</p> <p><u>Opatrunki refundowane od dnia 1 września 2020 roku^:</u>  <b>Allevyn Gentle Border® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Allevyn Gentle Border Heel® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Allevyn Gentle Border Lite® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Allevyn Gentle Border Lite oval® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Allevyn Gentle Border Multisite® (Emplastry microfibricum cellulosae)</b>  <b>Intrasite Conformable® (Emplastry collagenosa)</b>  <b>Suprasorb P sensitive border® (Emplastry polyurethanum spumatium)</b>  <b>Suprasorb P sensitive heel® (Emplastry polyurethanum spumatium)</b>  <b>Suprasorb P sensitive multisite® (Emplastry polyurethanum spumatium)</b>  <b>Suprasorb P sensitive sacrum® (Emplastry polyurethanum spumatium)</b></p>	<p>Allevyn Life Heel, Biatain Adhesive Heel, Mepilex Talon, UrgoTul Absorb Heel - opatrunek o specyficznym kształcie, przeznaczony jedynie do ran zlokalizowanych na pięcie;</p> <p>Allevyn Life Sacrum, Biatain Adhesive Sacral - opatrunek o specyficznym kształcie, przeznaczony jedynie do ran zlokalizowanych w okolicy krzyżowej</p> <p>Aquacell Foam, Biatain Adhesive, Biatain Non-adhesive, Foam Lite Convatec, Mepilex, Mepilex Boarder, Mepilex Boarder EM, Tielle – opatrunki piankowe, teoretycznie możliwe do zastosowania wraz a DibuCell Active®</p> <p>Inadine – nieodpowiednie przeznaczenie – ze względu na zawartość środka bakterioobójczego wskazany na rany zakażone</p> <p>Mepilex Transfer - przeznaczenie specyficznie jedynie do odprowadzania wycieku do opatrunku wtórnego;</p> <p>Sorbact Compress, Sorbact Gel, Sorbact, Sorbact Ribbon Gauze, Sorbact Superabsorbent, Sorbact Absorption Dressing – nieodpowiednie przeznaczenie - opatrunek wiążący bakterie i grzyby, przeznaczony głównie do ran zakażonych</p> <p>UrogClean Rope -nieodpowiednie wskazanie – do stosowania w fazie oczyszczania z tkanek martwiczych w ranach jam ciała, ranach tunelowych, drążących, przetokowych</p> <p><u>Opatrunki refundowane od dnia 1 września 2020 roku^:</u>            Allevyn Gentle Border Heel, Suprasorb P sensitive heel, Allevyn Gentle Border Multisite – opatrunek o specyficznym kształcie, przeznaczony do stosowania na powierzchnie wypukłe: na piętę, łokieć;</p> <p>Suprasorb P sensitive sacrum – opatrunek przeznaczony specyficznie do stosowania na rany zlokalizowane w okolicy kości krzyżowej;</p> <p>Intrasite Conformable – opatrunek przeznaczony specyficznie do ran głębokich, kieszeniowych;</p> <p>Allevyn Gentle Border, Allevyn Gentle Border Lite, Allevyn Gentle Border Lite oval, Suprasorb P sensitive border, Suprasorb P sensitive multisite - opatrunki przeznaczone do szczególnie wrażliwej skóry, piankowe - hipotetycznie mogą być stosowane jako opatrunek wtórny wraz z DibuCell Active</p>

Nazwa grupy limitowej	Nazwa handlowa (substancja czynna) – czerwonym kolorem oznaczone opatrunki wykluczone z grona komparatorów	Przyczyna wykluczenia z grona komparatorów dla DibuCell Active®
220.9, Opatrunki kolagenowe	Fibracol Plus® (Emplastry collagenosa) <b>HydroClean plus® (Emplastry collagenosa)</b> <b>Sorelex® (Emplastry collagenosa)</b> Suprasorb C® (Emplastry collagenosa) UrgoStart Contact® (Emplastry collagenosa) UrgoStart Plus Border® (Emplastry collagenosa) UrgoStart Plus Pad® (Emplastry collagenosa)	HydroClean plus – nieodpowiednie przeznaczenie – na rany nieoczyszczone i/ lub zainfekowane ze względu na posiadanie mechanizmu płuczaco absorpcyjnego oraz antydrobnoustrojowej substancji PHMB (chlorowodorek poliheksametylenu biguanidyny)  Sorelex – zawiera oktenidynę, substancję antyseptyczną, przeznaczony głównie do ran zakażonych lub o wysokim ryzyku zainfekowania

\*na podstawie właściwości, składu surowcowego i przeznaczenia przedstawionych na stronach internetowych producentów poszczególnych opatrunków lub strony <https://apteline.pl/>; <https://media-med.pl/>; ^ W momencie złożenia wniosku obowiązywała lista leków refundowanych z dnia 1 marca 2020 roku; w momencie aktualizacji analiz (październik 2020), obowiązywała lista leków refundowanych z dnia 1 września 2020, na której znalazły się wymienione opatrunki z grupy limitowej 220.6; **poza przyczynami wykluczenia przedstawionymi w powyższej tabeli, opatrunków tych nie uwzględniono jako komparatorów dla analizowanej interwencji z uwagi na to, że: nie były refundowane na dzień złożenia wniosku; nie zostały wskazane przez ankietowanych ekspertów jako interwencje alternatywne dla DibuCell Active a także z uwagi na to, że w większości są to nowe produkty, stąd ich aktualne wykorzystanie w analizowanym wskazaniu jest potencjalnie niewielkie.**

### Etap 6 - udział w rynku sprzedaży

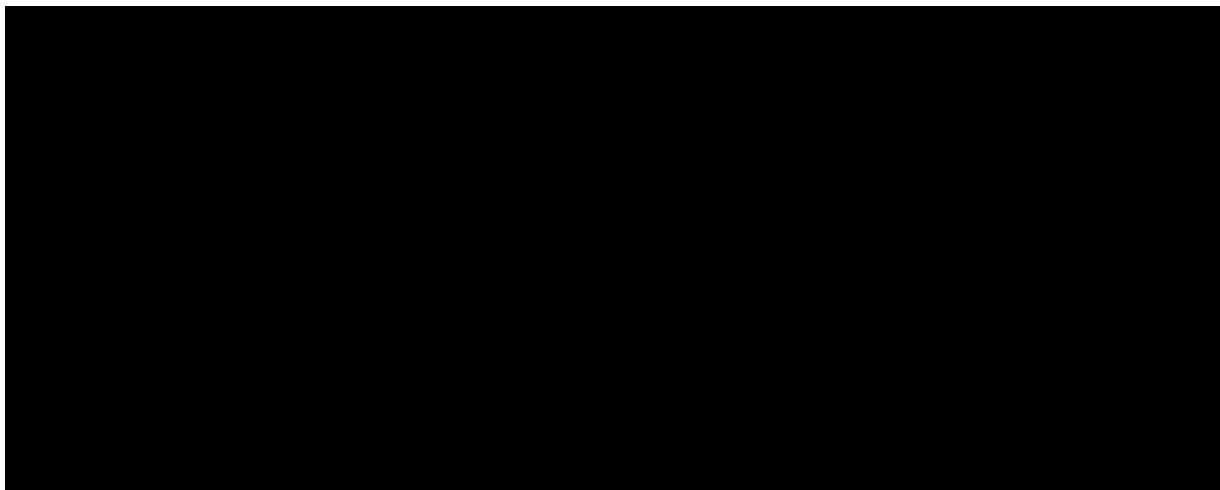
Dla opatrunków niewykluczonych z grona komparatorów w etapie 5., ze względu na właściwości i przeznaczenie do specyficznych stanów owrzodzeń, przeprowadzono analizę rynku sprzedaży (udział w rynku sprzedaży), w celu wykluczenia opcji najrzadziej stosowanych.

**Tabela 3. Zestawienie udziału w rynku dla potencjalnych komparatorów dla DibuCell Active®.**

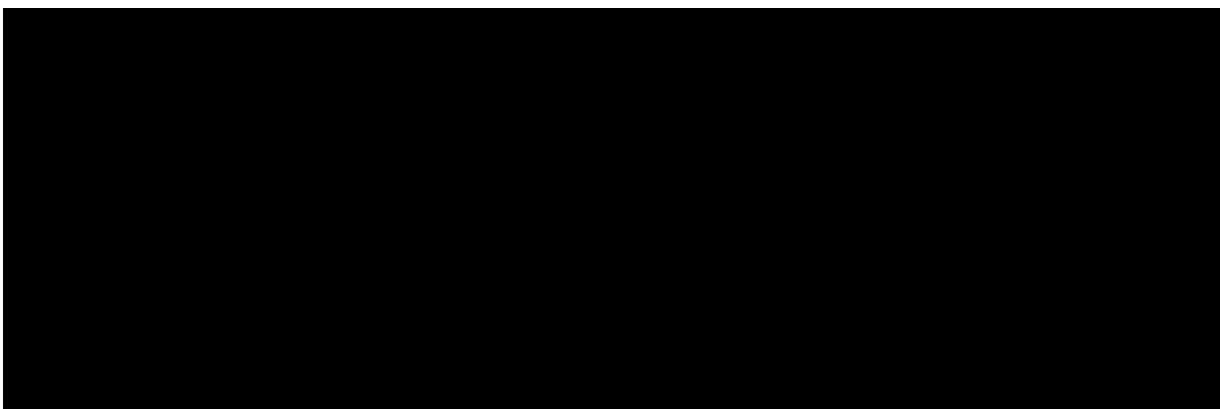
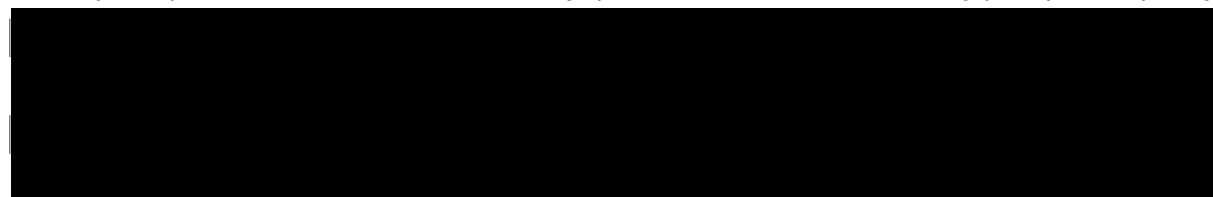
Nazwa grupy limitowej	Nazwa handlowa (substancja czynna)	Komentarz
220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennicze	Medisorb A® (Emplastry alginatosa et hydrofibrica) Sorbalgon® (Emplastry alginatosa et hydrofibrica) Suprasorb A® (Emplastry alginatosa et hydrofibrica)	Spośród 3 wymienionych opatrunków z tej grupy limitowej <b>Sorbalgon</b> cechował się największą sprzedażą (Rysunek 1)
220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	Bordered Granuflex® (Emplastry hydrocolloidosa) Granuflex® (Emplastry hydrocolloidosa) Granuflex Extra Thin® (Emplastry hydrocolloidosa) Hydrocoll® (Emplastry hydrocolloidosa) Lomatuell Pro® (Emplastry hydrocolloidosa) Medisorb H® (Emplastry hydrocolloidosa) Suprasorb H® (Emplastry hydrocolloidosa)	-
220.12, Opatrunki w postaci żelu	Medisorb G® (Emplastry hydropolymerosa) Suprasorb G® (Emplastry hydropolymerosa) Granugel®	Spośród 3 wymienionych opatrunków z tej grupy limitowej <b>Granugel i Suprasorb G</b> cechowały się największą sprzedażą (Rysunek 1)
220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami	HydroTac® (Emplastry conlativi) HydroTac Comfort® (Emplastry conlativi)	-
220.5, Opatrunki hydrożelowe	Aqua-Gel® (Emplastry hydropolymerosa)	Jedyny opatrunek w tej grupie, wysoka sprzedaż (Rysunek 1)
220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	Adaptic® (Emplastry microfibrillum cellulosa) Aquacell Extra® (Emplastry microfibrillum cellulosa) Biatain Silicone® (Emplastry hydrocolloidosa) Batain Super Adhesive® (Emplastry microfibrillum cellulosa) Durafiber® (Emplastry microfibrillum cellulosa) Mepilex Transfer® (Emplastry microfibrillum cellulosa) Mepitel® (Emplastry microfibrillum cellulosa) Tielle Non-Adhesive® (Emplastry microfibrillum cellulosa) Urgo-Clean® (Emplastry microfibrillum cellulosa) UrgoTul Absorb® (Emplastry microfibrillum cellulosa) UrgoTul Absorb Border® (Emplastry microfibrillum cellulosa) UrgoTul® (Emplastry microfibrillum cellulosa) Vliwasorb adhesive® (Emplastry microfibrillum cellulosa)	-

Nazwa grupy limitowej	Nazwa handlowa (substancja czynna)	Komentarz
	Vliwasorb Pro® (Emplastri microfibricum cellulosae) Zetuvit Plus® (Emplastri microfibricum cellulosae)	
<b>220.9, Opatrunki kolagenowe</b>	Fibracol Plus® (Emplastri collagenosa) Suprasorb C® (Emplastri collagenosa) UrgoStart Contact® (Emplastri collagenosa) UrgoStart Plus Border® (Emplastri collagenosa) UrgoStart Plus Pad® (Emplastri collagenosa)	Spośród 5 wymienionych opatrunków z tej grupy limitowej <b>Fibracol Plus i Suprasorb C</b> cechowały się największą sprzedażą (Rysunek 1)

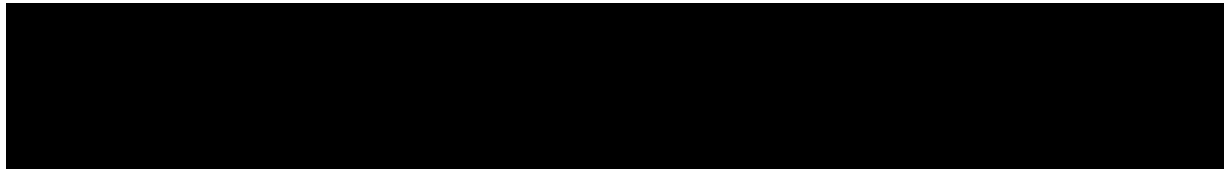
Po rozważeniu właściwości poszczególnych opatrunków oraz szczegółowej analizie rynku sprzedaży, do grona wyrobów medycznych, które potencjalnie mogą zostać zastąpione przez DibuCell Active® (stosowany samodzielnie lub wraz z opatrunkiem chłonnym) zakwalifikowano: Fibracol Plus®, Suprasorb C®, Granugel®, Aqua-Gel®, Suprasorb G®, Medisorb H®, Sorbalgon® oraz wymienione w powyższej tabeli opatrunki z grup 220.2, 220.3 oraz 220.6.



Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 roku właściwie dobrany komparator ma stanowić możliwie najlepsze odzwierciedlenie aktualnej praktyki medycznej.







**Podsumowując, po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, indywidualnych cech opatrunków, stanowisk ekspertów klinicznych uczestniczących w przeprowadzonym badaniu ankietowym, statusu refundacyjnego interwencji alternatywnych oraz ich zastosowania w rzeczywistej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu w Polsce, za adekwatne komparatory dla opatrunku DibuCell Active® stosowanego wraz z opatrunkiem chłonny, wybrano: Suprasorb C®, Sorbalgon®, Fibracol Plus® oraz Medisorb H®.**

## **2. Uwaga AOTMiT (uwaga dotyczy kryteriów przeglądu systematycznego AKL)**

*II. W ramach Analizy Klinicznej (AKL):*

*1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. a Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach analizy problemu decyzyjnego, w zależności od etiologii wskazano wiele typów owrzodzeń np. owrzodzenia żyłne, owrzodzenie cukrzycowe etc. Tymczasem, w ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego w zakresie populacji przyjęto szerokie wskazanie obejmujące owrzodzenia przewlekłe.*

*Biorąc pod uwagę fakt, iż badania dotyczące leczenia owrzodzeń prowadzone są w subpopulacjach w zależności od typu należy uszczegółowić kryteria selekcji badań oraz odnieść się do wyników lub ich braku w podziale na rodzaje zespołów bólowych.*

### **Odpowiedź na uwagę numer 2**

Rozpatrując analizowany problem zdrowotny należy zaznaczyć, że przewlekłe owrzodzenia charakteryzują się zwykle złożoną etiologią i współwystępują z innymi schorzeniami [1]. Wyróżnić można ponad 40 różnych przyczyn ich powstawania. Niezależnie od typu wynikają one jednak z niezdolności organizmu do prawidłowego, samodzielnego zamknięcia rany, które może być związane, między innymi z powtarzającym się podrażnieniem/urazem, stałym naciskiem, niedokrwieniem lub czynnikami związanymi z chorobą podstawową [2], [3]. Zgodnie z definicją przedstawioną w referencji [4] „Do owrzodzeń przewlekłych zalicza się: odleżyny, owrzodzenia naczyniowe (żyłne i niedokrwienne), zespół stopy cukrzycowej (ZSC), owrzodzenia w przebiegu chorób immunologicznych (...), metabolicznych (...) i genetycznych (...), a także owrzodzenia nowotworowe i owrzodzenia termiczne (oparzenia, odmrożenia) III ° ”. Ubytki takie określa się jako przewlekłe, jeżeli nie ulegają one gojeniu przez okres 4-12 tygodni [1], [4], [5], [6], a zgodnie z definicją przyjętą przez Narodowy Fundusz Zdrowia – minimalny czas gojenia tkanek, aby chory otrzymał receptę refundowaną na nowoczesne opatrunki aktywne wynosi 6 tygodni [4]. W APD poszczególne typy owrzodzeń o różnej etiologii opisane zostały w celu bardziej szczegółowego przedstawienia zróżnicowanego i wielowymiarowego problemu jakim są przewlekłe owrzodzenia.

Populację wnioskowaną dla opatrunku DibuCell Active® stanowią pacjenci z przewlekłymi owrzodzeniami – w ulotce informacyjnej dla pacjenta nie odniesiono się do konkretnego typu owrzodzeń. Zatem pragniemy wyjaśnić, że w ramach przeglądu medycznych baz danych w Analizie klinicznej przyjęto definicje przewlekłych owrzodzeń przedstawioną w APD (streszczoną w powyższym akapicie) – zatem poszukiwano badań dedykowanych analizowanej interwencji i komparatorom, stosowanym w przewlekłych owrzodzeniach - niezależnie od ich etiologii; w przypadku braku jednoznacznego określenia w publikacji czy rana spełnia definicję przewlekłego owrzodzenia – na etapie analizy pełnych tekstów poszukiwano informacji o długości czasu niegojenia się rany. Z analizy wykluczano badania, w których uczestniczyli jedynie pacjenci z ranami o charakterze ostrym.

W zidentyfikowanym badaniu RCT ULCERUS 1/2014 rekrutowano pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, które są najczęściej występującymi typami owrzodzeń. W pozostałych zidentyfikowanych badaniach o niższej wiarygodności populacja włączonych pacjentów była zróżnicowana pod względem etiologii owrzodzeń/ran – ocenę reprezentatywności populacji włączonej do badania RCT ULCERUS jak i badań obserwacyjnych w kontekście definicji przewlekłości owrzodzeń omówiono w Dyskusji (AKL rozdz. 9), a także w ograniczeniach poszczególnych badań włączonych do analizy (AKL rozdz. 10).

W odpowiedzi na uwagę Agencji: „należy (...) odnieść się do wyników lub ich braku w podziale na rodzaje zespołów bólowych” [z uwagi na to, że zespoły bólowe nie stanowią rozpatrywanego wskazania – uwagę Agencji zinterpretowano jako sugestię odniesienia się do: wyników lub ich braku w podziale na etiologię przewlekłych owrzodzeń], w ramach uzupełnienia Analizy klinicznej poszerzono omówienie tego aspektu w Dyskusji (AKL, Rozdz. 9).

Źródło (pełne teksty poniższych publikacji znajdują się w załącznikach do AKL i APD):

- [1] Szewczyk MT, Jawien A. Wybrane aspekty zachowawczego leczenia owrzodzeń żylnych. Część II: Oczyszczanie rany. Postepy Dermatol Alergol. 2005; 4(22):206-212.
- [2] Moreo K. Understanding and overcoming the challenges of effective case management for patients with chronic wounds. Case Manager. 2005;16(2):62-67.
- [3] Crovetti G, Martinelli G, Issi M i wsp. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. Transfus Apher Sci. 2004;30(2):145-151.
- [4] Szkiler E. Diagnostyka i różnicowanie ran przewlekłych. Pielęgniarstwo w anestezjologii i intensywnej opiece. 2018;4(3):85-89.
- [5] Rybak Z, Krasowski G, Dępiński P i wsp. Opatrunki hydrokoloidowe w leczeniu przewlekłych owrzodzeń goleni pochodzenia żylnego – ocena skuteczności klinicznej oraz opłacalności farmakoeconomicznej. Przegląd Flebologiczny 2003;11(1):1–5.
- [6] Gottrup F, Appelquist J, Price P. (tłum. Junka A.). Wyniki kontrolowanych i porównawczych badań nad ranami niegojącymi się: zalecenia służące podniesieniu jakości danych w opiece i leczeniu ran. Leczenie Ran. 2010;7(1–2):13–44

### **3. Uwaga AOTMiT (uwaga dotyczy wykorzystania alternatywnych źródeł informacji w analizie wrażliwości)**

*III. W ramach Analizy Ekonomicznej (AE):*

1) Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości, dla większości z testowanych parametrów przyjęto skrajne wartości raportowane w opiniach eksperckich. Jednocześnie należy wskazać, iż wyniki podane przez ekspertów zostały również uwzględnione w wariancie podstawowym.

Biorąc pod uwagę wysoką niepewność danych pochodzących z opinii eksperckich, zdaniem analityków Agencji, zasadne jest przeprowadzenie oszacowań przy wykorzystaniu alternatywnych źródeł danych np. publikacji dotyczących praktyki klinicznej, badań klinicznych etc.

Ponadto, nie przedstawiono uzasadnienia dla zakresu zmienności przyjętego dla m.in. parametrów dotyczących komparatorów stosowanych z opatrunkiem chłonnym oraz pacjentów bez kosztu założenia opatrunku.

### **Odpowiedź na uwagę numer 3**

Mając na uwadze niższą wiarygodność danych uzyskanych od ekspertów klinicznych, a także brak źródeł informacji wskazujących na średnie zużycie poszczególnych opatrunków w praktyce klinicznej, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono maksymalny zakres niepewności wszystkich parametrów określonych na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Tym samym testowano skrajne odpowiedzi ekspertów, najtańszą i najdroższą opcję z wymienionych przez ekspertów (np. koszt wymiany/założenia opatrunku), a także skrajne wartości parametrów, których wartości uzyskano od ekspertów (np. dla odsetka zdarzeń, odsetka pacjentów testowano parametr w zakresie od 0% do 100%).

Na uwagę zasługuje również fakt, iż w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne źródła informacji dla częstotliwości wymiany opatrunków – uwzględniono częstotliwość zmiany opatrunków na podstawie informacji z ulotek dla każdego z analizowanych wyrobów medycznych. Dane te mogą odzwierciedlać dane z badań klinicznych i praktyki klinicznej, w tym badań niepublikowanych. Wyniki analizy uwzględniającej dane z ulotek nie zmieniały wniosków względem analizy podstawowej, ale wskazywały na wyższy koszt inkrementalny – były bardziej korzystne dla wnioskowanej technologii niż wyniki uwzględniające średnie odpowiedzi ekspertów.

Na podstawie uwagi AOTMiT, do aktualnych wersji analiz dodano również skrajne scenariusze dawkowania opartego na danych z ulotek (minimalna i maksymalna częstotliwość wymian opatrunku wskazana w ulotkach).

### **4. Uwaga AOTMiT (uwaga dotyczy liczebności populacji nieuwzględnionej we Wniosku)**

IV. W ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):

1) Nie oszacowano rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: Wnioskodawca przedstawił jedynie dane dotyczące liczebności populacji z przewlekłymi owrzodzeniami. Nie oszacowano liczby pacjentów z innymi typami ran, w których można by było zastosować wnioskowany opatrunek Dibucell. Natomiast jak wskazuje ulotka, wnioskowana technologia przeznaczona jest również w leczeniu: uszkodzeń skóry, rany pourazowych, oparzeń IIB–IV stopnia, odleżyn II–IV stopnia, rany w przebiegu stopy cukrzycowej, miejsc po pobraniu tkanki do przeszczepu oraz ran pooperacyjnych w kompresjoterapii.

#### **Odpowiedź na uwagę numer 4**

Populacja docelowa, rozpatrywana w ramach analiz została zawężona względem zarejestrowanego wskazania dla wyrobu medycznego DibuCell Active® do chorych z przewlekłymi owrzodzeniami, stąd oszacowania obejmują jedynie tę subpopulację.

Ze względu na specyfikę wyrobów medycznych jakim są opatrunki, zakres wskazań do stosowania zgodnie z ulotką jest bardzo szeroki i trudno określić liczebność pacjentów, którzy w danym roku mogliby korzystać z tej technologii przy braku ograniczeń do typu ran. Dostępne dane dotyczyły jedynie przewlekłych owrzodzeń zgodnie z populacją wskazaną we Wniosku.

#### **5. Uwaga AOTMiT (uwaga dotyczy źródeł danych na temat zużycia opatrunków)**

*V. W ramach Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet:*

*1) Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia), a także oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Większość parametrów Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet została oparta na danych pochodzących z ankiet przeprowadzonych wśród wytypowanych przez wnioskodawcę ekspertów. Biorąc pod uwagę niską wiarygodność powyższych informacji istnieje konieczność przedstawienia klinicznego uzasadnienia dla przyjętych wartości dla poszczególnych parametrów oraz wykorzystania danych pochodzących z alternatywnych źródeł.*

#### **Odpowiedź na uwagę numer 5**

Wnioskowaną technologią medyczną jest wysokospecjalistyczny opatrunek. W przeciwieństwie do technologii lekowych dostępne dane dla wyrobów medycznych są ograniczone.

W analizach uwzględniono dane z praktyki klinicznej podane przez ekspertów klinicznych oraz informacje z ulotek dla każdego z analizowanych wyrobów medycznych. Dane z ulotek mogą odzwierciedlać dane z badań klinicznych i praktyki klinicznej, w tym badań niepublikowanych.

Na uwagę zasługuje fakt, iż zidentyfikowane na etapie analizy klinicznej badania nie umożliwiały porównania pośredniego między analizowanymi lekami. Co więcej określenie częstotliwości zmiany opatrunków na podstawie odrębnych badań (jeżeli takie dane byłyby podawane – w większości przypadków zużycie opatrunków nie jest oceniane i raportowane) wiązałoby się z niską wiarygodnością, ponieważ na częstotliwość zmian wpływa również charakterystyka i typ ran. Z tego powodu w analizach ekonomicznych uwzględniono źródła danych, które raportowały średnie zużycie wyrobów w praktyce klinicznej i przy jak najszerszym możliwym wykorzystaniu wyrobów medycznych.

Jednocześnie nie odnaleziono opublikowanych źródeł informacji pozwalających uzyskać takie dane.

#### **6. Uwaga AOTMiT (uwaga dotyczy źródeł nieprzekazanych do Agencji)**

*VI. W ramach wskazania źródeł danych:*

*1) Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Wyniki badania ULCERUS opisano na podstawie opublikowanej publikacji pełnotekstowej oraz sprawozdania końcowego z badania dostarczonego przez Wnioskodawcę oraz 2 manuskryptów publikacji dotąd nieopublikowanych. Jednocześnie nie przekazano publikacji źródłowych udostępnionych na potrzeby analizy przez wnioskodawcę, tym samym brak jest możliwości ich weryfikacji.*

*2) Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, tj. niektórych źródeł danych określonych jako dostarczone od zamawiającego (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W analizach powołano się na opinie eksperckie. Jednocześnie nie podano informacji dotyczących zajmowanych stanowisk czy referencji.*

### **Odpowiedź na uwagę numer 6.**

W odpowiedzi na uwagę Agencji, przesłano wszystkie pozycje bibliograficzne uwzględnione w analizach, w tym publikacje ogólnodostępne jak również materiały nieopublikowane, dostarczone przez Zamawiającego.

W odpowiedzi na punkt 2. uwagi Agencji, w poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące ekspertów, ankietowanych na potrzeby analiz dla wyrobu medycznego DibuCell Active®. Przytoczone informacje zostały podane przez respondentów na str. 1 ankiet, dołączonych do bibliografii analizy APD, bądź na pieczętkach zamieszczonych na końcu ankiet.

**Tabela 4. Dane osobowe, zajmowane stanowiska oraz konflikt interesów ekspertów ankietowanych przez Centrum HTA na potrzeby analiz dla wyrobu medycznego DibuCell Active®.**



Bd – brak danych; \*dane uzyskane od Zamawiającego.