



Rekomendacja nr 79/2020

z dnia 2 listopada 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją wyrobu medycznego DibuCell Active (dibutyrylochityna) we wskazaniu: przewlekłe owrzodzenia

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją wyrobu medycznego DibuCell Active, dibutyrylochityna, jałowy opatrunek biopolimerowy, 10 x 10 cm, 100 cm², 1 szt., EAN: 5905669556088 we wskazaniu: przewlekłe owrzodzenia w nowej grupie limitowej z odpłatnością 30% pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania tak, aby stosowanie interwencji nie wiązało się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy NFZ oraz pacjenta.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań porównujących wnioskowaną technologię z wybranymi komparatorami, ani badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego. Analizę kliniczną oparto o wyniki randomizowanego badania klinicznego (ULCERUS), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo opatrunku DibuCell Active wraz z opatrunkiem Biatain Ag w porównaniu z opatrunkiem Biatain Ag, przeprowadzonego w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji.

Pod uwagę wzięto również wyniki włączonego do analizy opisu serii przypadków Szkiler 2019 u 3 pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami, terapia, w której zastosowano m.in. omawiany opatrunek pozwoliła na poprawę stanu ran i zmniejszenie ich powierzchni w niektórych przypadkach nawet 2-3 krotnie.

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



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

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

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak uwzględnienia innych potencjalnych komparatorów, przede wszystkim opatrunku hydrokoloidowego Granuflex. Dostępne dowody nie umożliwiły przeprowadzenia porównania bezpośredniego, ani pośredniego technologii wnioskowanej z obranymi komparatorami. Powyższe ograniczenie wiąże się z niepewnością odnośnie uzyskanych i raportowanych wyników.

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

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

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

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

NFZ w porównaniu z opatrunkiem Sorbalgon oraz w perspektywie wspólnej w porównaniu z opatrunkiem Medisorb H i Sorbalgon;

Mając na względzie powyższe Prezes Agencji podobnie jak Rada uważa za zasadne finansowanie omawianej technologii pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania tak, aby stosowanie interwencji nie wiązało się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy NFZ oraz pacjenta.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych wyrobu medycznego DibuCell Active, dibutyrylochityna, jałowy opatrunek biopolimerowy, 10 x 10 cm, 100 cm², 1 szt., EAN: 5905669556088, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: 30%, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w nowej grupie limitowej. [REDAKOWANE]

Problem zdrowotny

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

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

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

Alternatywna technologia medyczna

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

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

[REDAKOWANE] Należy jednak wskazać, iż przyjęte przez wnioskodawcę komparatory stanowiły jedynie 2,73% wszystkich zrefundowanych opatrunków we wnioskowanym wskazaniu w 2019 r.

Po przeprowadzeniu szczegółowej analizy danych sprzedażowych dostarczonych przez wnioskodawcę zidentyfikowano niekonsekwencję w wyborze opatrunków, o największym udziale w rynku.

Wnioskodawca nie uwzględnił opatrunku charakteryzującego się znacznie wyższą sprzedażą niż wymienione powyżej technologie, refundowanego w ramach uwzględnionej w porównaniu grupy limitowej 220.2 Granuflex – opatrunek hydrokoloidowy.

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

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

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Opatrunek DibuCell Active dzięki porowatej strukturze 3D umożliwia stworzenie optymalnego mikrośrodowiska dla procesu gojenia w obrębie rany. Zapewnia on prawidłową termoregulację, właściwą wymianę gazową, odpowiednią wilgotność oraz pozwala na ewakuację nadmiaru wydzieliny. Dodatkowo opatrunek ten stanowi mikroszkielet dla migrujących komórek biorących udział w ziarninowaniu i naskórkowaniu. DibuCell Active ulega enzymatycznej biodegradacji w środowisku rany.

Zgodnie z ulotką wyrobu medycznego wnioskowany opatrunek przeznaczony jest do stosowania na wszystkie poniższe typy ran bez cech widocznej infekcji:

- płaskie i płytkie owrzodzenia;
- uszkodzenia skóry, rany pourazowe;
- oparzenia IIB-IV stopnia (zgodnie z informacją od wnioskodawcy opatrunek przeznaczony jest do stosowania na oparzenia II oraz ewentualnie III stopnia – błąd w ulotce);

- odleżyny II-IV stopnia (uszkodzenie pełnej grubości skóry do tkanki podskórnej)
- płaskie i płytkie rany w przebiegu stopy cukrzycowej – miejsca po pobraniu tkanki do przeszczepu, rany pooperacyjne
- w kompresjoterapii, do zastosowania pod bandażem elastycznym (opatrunkiem uciskowym). Opatrunek stosuje się po enzymatycznym lub chirurgicznym oczyszczeniu rany, na rany niewykazujące cech aktywnego zakażenia.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie wskazań, w których DibuCell Active może być stosowany zgodnie z charakterystyką do owrzodzeń przewlekłych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z obranymi komparatorami, wnioskodawca przedstawił badanie porównujące omawianą interwencję z technologią nieuznaną za alternatywną – ULCERUS 1/2014. Było to randomizowane badanie kliniczne (RCT – ang. *randomized controlled trial*) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo opatrunku DibuCell Active (wcześniejsza nazwa CeltherAct) wraz z opatrunkiem Biatain Ag w porównaniu z opatrunkiem Biatain Ag, przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego, bez klinicznych cech infekcji;

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

- Piatkowski 2012 – RCT, dotyczące porównania opatrunku Suprasorb P vs Suprasorb C+Suprasorb P, u pacjentów z odleżynami. Analizie poddano 10 chorych (po 5 osób w grupie badanej i w grupie komparatora);
- Andriessen 2009 – RCT, dotyczące zastosowania opatrunku Suprasorb P vs Suprasorb C+Suprasorb P vs gaza parafinowa, u pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych pochodzenia żylnego;
- Donaghue 1998 – RCT, dotyczące zastosowania opatrunku Fibracol vs standardowa gaza, u pacjentów ze stopą cukrzycową.

Wnioskodawca przedstawił również:

- Szkiler 2019 – opis serii przypadków, w którym stosowano DibuCell Active u 4 pacjentów leczonych w jednym ośrodku klinicznym. Wszyscy chorzy byli w wieku ≥ 84 , a czas leczenia wynosił do 6 tygodni;
- 2 badania dotyczące stosowania opatrunków zawierających dibutyrylochitynę o innym utkaniu niż technologia wnioskowana:
 - obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne badanie Chilarski 2007;

- o obserwacyjne, jednoramienne badanie Chilarski 2004.

- 1 opis przypadku dziecka z poważnymi owrzodzeniami leczonego Sorbalgonem – Yi 2012.

Jednakże ze względu na dostępność badań lepiej dopasowanych do postawionego problemu oraz/lub wyższej jakości wyniki powyższych pominięto.

Nie odnaleziono żadnego badania pierwotnego dedykowanego opatrunkowi Medisorb H.

Skuteczność kliniczna

DibuCell Active

W badaniu Ulcerus, dla porównania DibuCell Active + Biatain Ag vs Biatain Ag

W badaniu Ulcerus nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- Wygojenia owrzodzenia;
- Tempa gojenia owrzodzeń;

Suprasorb C

Zgodnie z publikacją Piątkowski 2012, stwierdzono, iż u pacjentów z grupy badanej proces gojenia rozpoczął się szybciej niż w grupie kontrolnej. W grupie badanej 2 pacjentów ukończyło badanie w 14 dniu z powodu zagojenia odleżyny. Do dnia 21 w grupie badanej doszło do całkowitego zagojenia się ran u wszystkich pacjentów (5 osób), natomiast w grupie kontrolnej u 4 osób.

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

Zgodnie z publikacją Andriessen 2009 we wszystkich grupach zaobserwowano zmniejszenie rany względem wartości wyjściowych: dla grupy stosującej Suprasorb C+Suprasorb P uzyskano największe procentowe zmniejszenie (średnia redukcja 31,8%). W grupie stosującej Suprasorb P redukcja owrzodzenia wyniosła 26,4%, natomiast w grupie kontrolnej 17,2%. Okres obserwacji w badaniu był zbyt krótki, a liczebność pacjentów zbyt niska do wykazania istotnej różnicy pomiędzy grupami.

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

Fibracol Plus

Zgodnie z publikacją Donaghue 1998 po okresie 8 tygodni u pacjentów stosujących Fibracol Plus doszło do istotnie statystycznie większej redukcji powierzchni ran, w porównaniu z grupą kontrolną.

Dla pozostałych punktów końcowych różnice nie były istotne statystycznie:

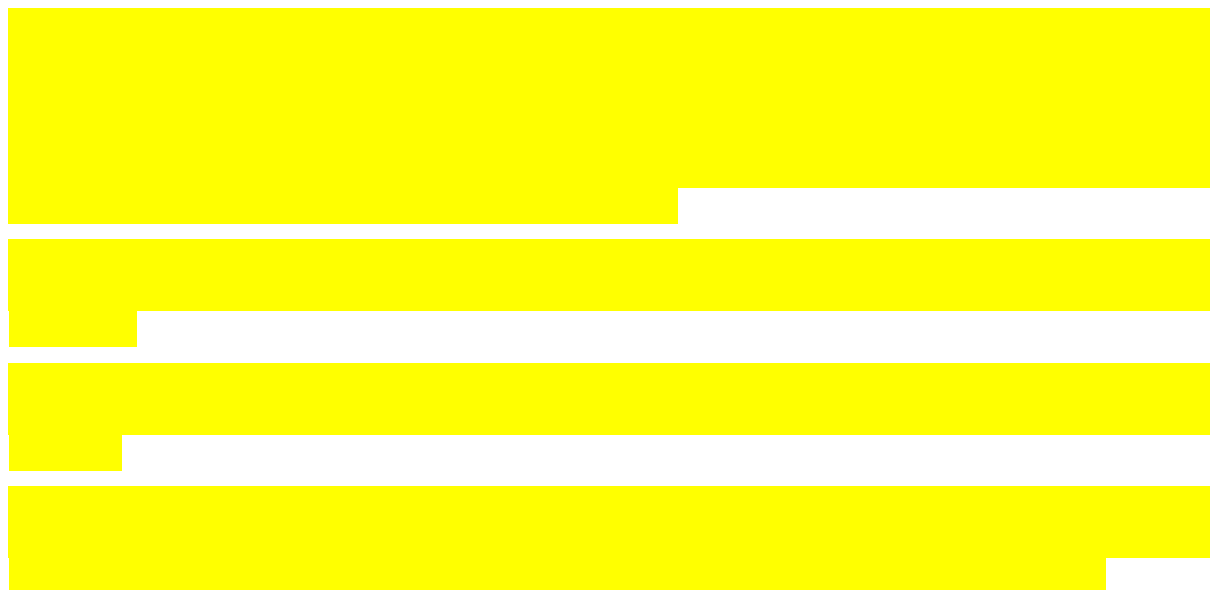
- redukcja powierzchni owrzodzenia:
- redukcja powierzchni owrzodzenia o $\geq 75\%$;
- czas do redukcji powierzchni owrzodzenia o $\geq 75\%$;
- całkowite wygojenie owrzodzenia po pełnym okresie leczenia.

Średni czas do całkowitego wygojenia owrzodzeń wynosił $6,2 \pm 0,4$ tygodnia w grupie Fibracol Plus i $5,8 \pm 0,4$ tygodnia w grupie stosującej gazę z solą fizjologiczną (nie przeprowadzono analizy statystycznej).

Ocena zadowolenia pacjentów ze stosowanego opatrunku (w porównaniu do poprzednio stosowanych terapii): pacjenci z grupy Fibracol Plus raportowali wyższy poziom satysfakcji, w porównaniu do grupy leczonej gazą z solą fizjologiczną, co związane było z łatwością użycia oraz skróconym czasem koniecznym do każdorazowego opatrywania rany.

Bezpieczeństwo

DibuCell Active



Suprasorb C

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

W badaniu Andriessen 2009 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

Fibracol Plus

W badaniu Donaghue 1998 zaobserwowano podobną liczbę zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji i komparatora. U 6 z 75 pacjentów zdarzenia niepożądane były powodem dyskontynuacji udziału w badaniu.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ulotką dla wnioskowanego wyrobu medycznego w czasie stosowania opatrunku DibuCell Active może dojść do pojawienia się: bólu kończyny, stanu zapalnego, pojawienia się kolejnego owrzodzenia w okolicy zmiany pierwotnej (bardzo rzadko, powikłanie to stwierdzono u jednego pacjenta).

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z komparatorami czy też badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego. Dodatkowo dla jednego z komparatorów (Medisorb H) nie odnaleziono żadnego badania w analizowanym wskazaniu.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- analiza skuteczności produktu DibuCell została przeprowadzona na podstawie jednego badania RCT przeprowadzonego w populacji pacjentów z owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego. Brak jest dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii w populacji z przewlekłymi owrzodzeniami takimi jak: stopa cukrzycowa, oparzenia i odleżyny. Niemniej należy mieć na względzie fakt, iż owrzodzenia pochodzenia żylnego stanowią najczęstszy rodzaj owrzodzeń (ok. 80%);
- konstrukcja badania ULCERUS, w ramach którego oprócz opatrunku DibuCell Active pacjenci w obu ramionach badania stosowali opatrunek Biatain Ag utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności samego opatrunku DibuCell Active, przede wszystkim w związku z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie wygojenia owrzodzenia oraz ocenie tempa gojenia się owrzodzeń;
- badania włączone do analizy klinicznej w ramieniu interwencji i komparatorów charakteryzują się znaczną heterogenicznością. Znaczne różnice widoczne są m.in. w liczebności populacji, czasie obserwacji i ocenianych wskazaniach. Do badania ULCERUS włączano jedynie pacjentów z owrzodzeniami podudzi pochodzenia żylnego. Natomiast w badaniach klinicznych włączonych do analizy skuteczności komparatorów u pacjentów występowały owrzodzenia o różnej etiologii: w badaniu Piątkowski 2012 – odleżyny, w badaniu Donaghue 1998 zespół stopy cukrzycowej. Biorąc pod uwagę powyższe brak jest możliwości zestawienia wyników analizowanych badań.

- w badaniu ULCERUS w grupie kontrolnej więcej pacjentów było leczonych z powodu nadciśnienia; jednocześnie w grupie badanej podczas przypadkowego pomiaru ciśnienia krwi stwierdzono wyższe wartości ciśnienia krwi u pacjentów. Tak więc w tej grupie badanej było więcej pacjentów z nieoptymalnie leczonym nadciśnieniem, co mogło przełożyć się na ich gorszy stan zdrowia i tempo gojenia się owrzodzeń;
- w badaniu Piatkowski 2012 nie przedstawiono wartości liczbowych dla większości klinicznie istotnych punktów końcowych – wyniki przedstawione jedynie w formie opisowej (np. szybkość gojenia się rany, nasilenie bólu w skali VAS);
- w badaniu Donaghue 1998 nie podano pełnych danych odnoszących się do metodyki oraz wyników badania (ze szczególnym uwzględnieniem analizy profilu bezpieczeństwa oraz satysfakcji pacjentów) wynikające z dostępności wyłącznie niekompletnej wersji publikacji (brak dwóch stron tekstu);
- wnioskodawca nie uwzględnił innych potencjalnych komparatorów, przede wszystkim opatrunku hydrokoloidowego Granuflex.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

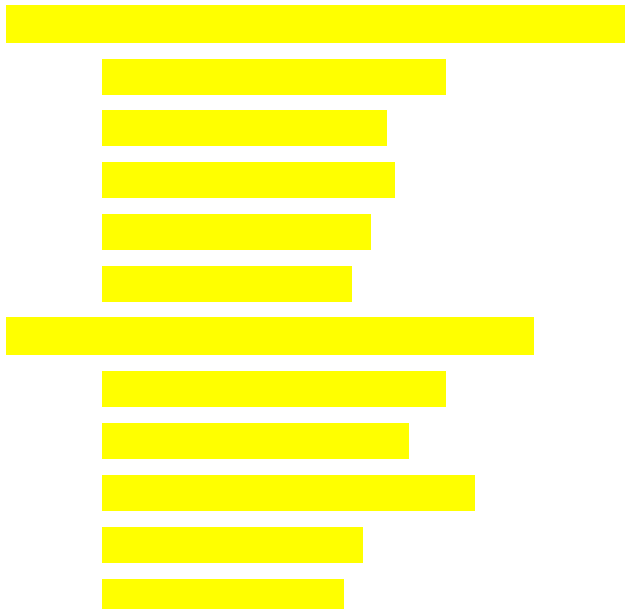
Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem oceny efektywności kosztów stosowania opatrunku DibuCell Active (biodegradowalnego, aktywnego opatrunku o wymiarach 10x10 cm) w porównaniu z Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H oraz Sorbalgon w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, zastosowano analizę minimalizację kosztów (CMA

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

Zgodnie z analizą konsekwencji kosztów w ramach odnalezionych badań uzyskano:



Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w modelu ekonomicznym uwzględniono tylko 4 komparatory: Suprasorb C, Sorbalgon, Fibracol Plus i Medisorb H, nie odpowiadają one jednak w pełni dostępnymi opcjom stosowanym w praktyce klinicznej w Polsce, w związku z tym nie jest znana skuteczność i użyteczność kosztowa względem pozostałych dostępnych opatrunków stosowanych w leczeniu przewlekłych owrzodzeń tj. opatrunków z grup limitowych: 220.1. Opatrunki alginianowe i hydrowłókienne, 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. Zdaniem wnioskodawcy porównanie opatrunku DibuCell Active z tak dużą liczbą komparatorów jest trudne do przeprowadzenia, zaznaczył on również, iż wybrane komparatory dla wnioskowanej technologii stanowiły jedno z najczęściej refundowanych opakowań w 2019 roku. Po weryfikacji danych NFZ dokonanej przez analityków Agencji, należy zaznaczyć, iż przyjęte przez wnioskodawcę komparatory stanowiły jedynie 2,73% wszystkich zrefundowanych opatrunków we wnioskowanym wskazaniu w 2019 r.
- zdaniem wnioskodawcy brak jest dowodów naukowych dotyczących różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy opatrunkiem DibuCell Active, a przyjętymi komparatorami. Należy podkreślić, iż w przypadku braku dowodów naukowych świadczących o różnicach w efektywności klinicznej pomiędzy analizowanymi technologiami wytyczne HTA z 2016 r. zalecają przeprowadzenie analizy kosztów konsekwencji jako analizy podstawowej. Wnioskodawca przedstawił zestawienia kosztów konsekwencji jako wariant dodatkowy;
- w ramach analizy podstawowej, ze względu na brak ingerencji w ranę oraz możliwość wymiany tego opatrunku przez samego pacjenta lub jego opiekuna, koszt wymiany opatrunku chłonnego został pominięty (brak generowania dodatkowego kosztu dla NFZ). Niemniej, biorąc pod uwagę fakt, iż zgodnie z zaleceniami wnioskodawcy produkt DibuCell Active ma być

stosowany wraz z opatrunkiem chłonnym, a wymóg ten nie dotyczy uwzględnionych komparatorów powyższy koszt stanowi koszt różniący, który powinien być uwzględniony w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wariant zakładający koszt wymiany opatrunku przez pielęgniarkę i rozliczanie go osobno w ramach świadczenia PZ25 o wycenie 9 zł. Przyjęcie powyższego założenia skutkowało zmianą wnioskowania w perspektywie NFZ w porównaniu z opatrunkiem Sorbalgon oraz w perspektywie wspólnej w porównaniu z opatrunkiem Medisorb H i Sorbalgon;

- w ramach analizy wrażliwości, dla większości z testowanych parametrów przyjęto skrajne wartości [REDAKTOWANE], cechujące się wysoką niepewnością. [REDAKTOWANE] Zasadnym byłoby przeprowadzenie oszacowań przy wykorzystaniu alternatywnych źródeł danych np. publikacji dotyczących praktyki klinicznej, badań klinicznych etc. Wnioskodawca wskazał na brak takich źródeł informacji. Jedynie w przypadku częstotliwości wymiany opatrunków, uwzględniono alternatywne źródło danych w postaci informacji przedstawionych w ulotkach omawianych opatrunków;
- rodzaj opatrunków chłonnych (wtórnych) i częstość ich wymiany wnioskodawca określił na podstawie [REDAKTOWANE] nie uwzględnił danych NFZ dotyczących najczęściej refundowanych opatrunków chłonnych.

Obliczenia własne Agencji

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

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

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



Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Zgodnie z treścią art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, przepis ten dotyczy leków, a nie wyrobów medycznych. Mając to na względzie należy uznać, że artykuł ten nie dotyczy wnioskowanej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji wyrobu medycznego DibuCell Active w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjentów). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

W analizie uwzględniono następujące koszty medyczne:

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze zmniejszeniem wydatków na poziomie:

- z perspektywy NFZ:
 - w pierwszym roku;
 - w drugim roku;
- z perspektywy wspólnej:
 - w pierwszym roku;
 - w drugim roku.

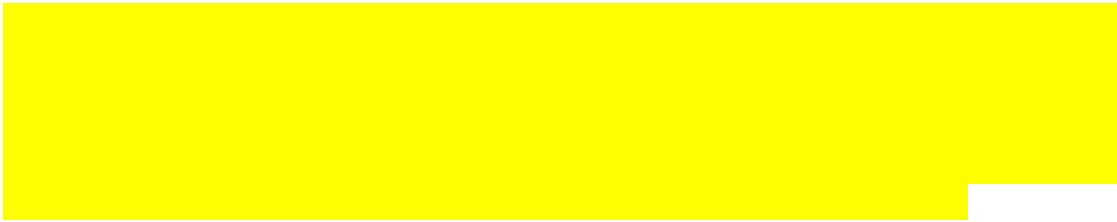



Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji docelowej jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji (dane sprzedażowe) oraz fakt, iż w oszacowaniach uwzględniono jedynie dane sprzedażowe pełnopłatnego opatrunku DibuCell Active (dostarczone przez wnioskodawcę) oraz dane dotyczące czterech wyselekcjonowanych opatrunków refundowanych (Fibracol Plus, Suprasorb C, Medisorb H

i Sorbalgon). W analizie wnioskodawcy pominięto m.in. produkt Granuflex (opatrunek hydrokoloidowy), opatrunek o niższej cenie i wyższym udziale sprzedaży od uwzględnionych komparatorów, jak również wiele innych produktów wskazanych przez ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów. Tym samym nie uwzględniono pacjentów, którzy dotychczas stosowali te opatrunki.

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

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 16 rekomendacji postępowania klinicznego:

- 8 dotyczyło owrzodzenia podudzi (owrzodzenia żyłne, tętnicze):
 - European Wound Management Association (EWMA) 2016;
 - The Association for the Advancement of Wound Care (AAWC) 2015;
 - Wound Healing Society (WHS) 2016;
 - American Venous Forum (AVF), Society for Vascular Surgery (SVS) 2014;
 - Australian Wound Management Association (AWMA), New Zealand Wound Care Society (NZWCS) 2011;
 - Wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów 2011;
 - Deutsches Ärzteblatt International (DAI) 2010;
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010;
- 3 dotyczące owrzodzenia cukrzycowego:
 - Polskie Towarzystwo Leczenia Ran (PTLR) 2015;
 - International Best Practice (IBP) 2013;
 - WHS 2016;

- 3 dotyczące oparzeń:
 - Agency For Clinical Innovation (ACI) 2019;
 - European Burns Association (EBA) 2017;
 - Wounds International (WI) 2014;
- 2 dotyczące odleżyn:
 - WHS 2016;
 - AAWC 2010.

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

Odnaleziono 8 wytycznych dotyczących postępowania w przypadku owrzodzeń podudzi. Większość odnalezionych wytycznych rekomenduje stosowanie opatrunków utrzymujących nawilżenie w obrębie rany, przy jednoczesnym odpowiednim odprowadzeniu wysięku. W dokumentach nie wyróżniono żadnego konkretnego produktu opatrunkowego, który byłby lepszy pod względem skrócenia czasu gojenia się owrzodzeń. Rekomendacja AAWC 2014 zaleca stosowanie opatrunków pozwalających na zmniejszenie częstości ich zmiany (np. opatrunki alginianowe, celulozowe, piankowe, kompozytowe). Wytyczne AVF, SVS 2014 sugerują, jako opatrunek pierwotny stosowanie wyrobów alginianowych i piankowych. Polskie Wytyczne Grupy Ekspertów z 2011 r. szczegółowo omawiają dobór specjalistycznych opatrunków w zależności od charakteru owrzodzenia. W wytycznych zwraca się również uwagę na konieczność uwzględnienia w wyborze opatrunku jego ceny, preferencji pacjenta oraz pracownika służby zdrowia.

Zalecane postępowanie w przypadku owrzodzeń cukrzycowych

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

Zalecane postępowanie w przypadku oparzeń

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

Zalecane postępowanie w przypadku odleżyn

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

hydrożelowe, hydrokoloidowe) oraz zapobiegające jej nadmiernemu drenażowi (np. poprzez zastosowanie opatrunków wysokochłonnych).

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

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

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania wyrobu medycznego DibuCell Active. Należy jednak zaznaczyć, iż zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę omawiany wyrób medyczny produkowany jest w Polsce i nie jest dostępny na rynkach zagranicznych. Wskazano również, iż jest produktem stosunkowo nowym, co może stanowić dodatkowy powód braku opinii światowych agencji oceny technologii medycznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.08.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.696.2020.2.MN) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją wyrobu medycznego DibuCell Active (dibutyrylochityna) we wskazaniu: przewlekłe owrzodzenia, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny wyrobu medycznego DibuCell Active (dibutyrylochityna) we wskazaniu: przewlekłe owrzodzenia

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny wyrobu medycznego DibuCell Active (dibutyrylochityna) we wskazaniu: przewlekłe owrzodzenia
2. Raport nr OT.4330.16.2020. Wniosek o objęcie refundacją wyrobu medycznego DibuCell Active (dibutyrylochityna) we wskazaniu: przewlekłe owrzodzenia. Analiza weryfikacyjna