

## ANALIZA EKONOMICZNA



### **GRANULOX® - HEMOGLOBINA W AEROZOLU DO STOSOWANIA MIEJSCOWEGO W TERAPII RAN PRZEWLEKŁYCH**

Wersja 2.0



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 10.11.2021

W dniu 13 kwietnia 2022 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr WS.4230.1.2022.AW.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Mölnlycke Health Care Polska Sp. z o.o.**

ul. Okopowa 58/72  
01-042 Warszawa

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>10</b>
1.1. Cel .....	10
1.2. Problem zdrowotny .....	11
1.3. Interwencja oceniana .....	13
1.4. Komparatory .....	13
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy .....	14
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>16</b>
2.1. Technika analityczna .....	16
2.2. Struktura modelu .....	17
2.3. Populacja docelowa .....	17
2.4. Perspektywa analizy .....	18
2.5. Horyzont czasowy analizy .....	18
2.6. Efekty zdrowotne .....	18
2.7. Koszty .....	18
2.8. Dyskontowanie .....	19
2.9. Korekta połowy cyklu .....	19
2.10. Próg opłacalności .....	19
2.11. Analiza wrażliwości .....	20
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>22</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	22
3.2. Efektywność interwencji .....	24
3.2.1. Ekstrapolacja danych z badania Hunt 2016 .....	26
3.2.2. Ekstrapolacja danych z badania Hunt 2017 .....	26
3.2.3. Ekstrapolacja danych z badania Hunt 2018 .....	27
3.2.4. Uśrednione dane z badań – analiza podstawowa .....	28
3.2.5. Uśrednione dane z badań – scenariusz maksymalny .....	29
3.2.6. Uśrednione dane z badań – scenariusz minimalny .....	30
3.2.7. Podsumowanie założeń analizy .....	31
3.3. Użyteczności stanów zdrowia .....	32

3.4. Zużycie zasobów i koszty.....	34
3.4.1. Granulox .....	34
3.4.2. Opatrunki .....	35
3.4.3. Wymiana opatrunków.....	38
3.4.4. Dodatkowe świadczenia.....	39
<b>4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....</b>	<b>42</b>
4.1. Założenia.....	42
4.2. Zasada działania .....	42
4.3. Opcje modelu .....	43
<b>5. WYNIKI .....</b>	<b>44</b>
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	44
5.2. Wyniki ekonomiczne z perspektywy NFZ .....	44
5.3. Wyniki ekonomiczne z perspektywy NFZ + pacjent.....	45
<b>6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>47</b>
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	47
6.2. Wyniki analizy wrażliwości .....	48
6.3. Analiza progowa ze względu na horyzont czasowy.....	60
<b>7. WALIDACJA.....</b>	<b>65</b>
7.1. Walidacja wewnętrzna .....	65
7.2. Walidacja konwergencji.....	65
7.3. Walidacja zewnętrzna .....	65
<b>8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>66</b>
<b>9. OGRANICZENIA.....</b>	<b>68</b>
<b>10. DYSKUSJA .....</b>	<b>69</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>71</b>
<b>12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>73</b>
<b>13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>75</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>78</b>
A.1. Strategie wyszukiwania.....	78

A.1.1. Analizy ekonomiczne .....	78
A.1.2. Użyteczności.....	80
A.2. Dane dotyczące efektywności.....	81
A.3. Parametry modelu.....	91
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	92

## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NPWT</b>	Terapia podciśnieniowa ( <i>Negative Pressure Wound Therapy</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie eksperymentalne bez randomizacji ( <i>Non-Randomized Clinical Trial</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości ( <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>■</b>	
<b>SoC</b>	Postępowanie standardowe ( <i>Standard of Care</i> )
<b>THS</b>	Hemoglobina do stosowania miejscowego ( <i>Topical Haemoglobin Spray</i> )
<b>ZSC</b>	Zespół stopy cukrzycowej

## Streszczenie

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności wyrobu medycznego Granulox® (THS, aerozol z hemoglobina do stosowania miejscowego, ang. *topical haemoglobin spray*) w terapii uzupełniającej standardowe postępowanie (SoC, ang. *standard of care*) w leczeniu ran przewlekłych (w tym owrzodzeń żylnych, tętniczych i mieszanych kończyn dolnych, owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej, powikłanych ran pooperacyjnych, odleżyn, ran z martwicą rozplywną lub zakażonych po odpowiednim leczeniu) względem braku leczenia z użyciem hemoglobiny w aerozolu jako interwencji dodanej do standardowego postępowania („SoC bez THS”, „Brak THS”).

### ■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparator oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii THS oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci z ranami przewlekłymi. THS stosowany jako uzupełnienie SoC porównano z SoC bez THS. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w postaci analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) oraz dodatkowo, analizy porównawczej kosztów.

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na modelu ekonomicznym skonstruowanym *de novo* na potrzeby niniejszej analizy. W modelu wyodrębniono 2 stany zdrowia: „aktywna rana”, „wyleczona rana”. Oprócz danych dotyczących przeżycia ran w modelu uwzględniana jest również zmiana ich rozmiaru w czasie.

Dane dotyczące skuteczności THS zaczerpnięto z badań Hunt 2016, Hunt 2017 oraz Hunt 2018 odnalezionych w ramach analizy klinicznej. Ekstrapolacji danych poza horyzont badań dokonano w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do danych z badań. Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badania Siersma 2017. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty THS, opatrunków i ich wymiany.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy wyznaczono w 2-letnim horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), ceny progowe dla THS (ze względu na ICUR oraz koszty). Nie uwzględniono dyskontowania wyników. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 166 758 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą deterministycznych analiz wrażliwości.

## ■ Wyniki

[Redacted content]



[Redacted]

[Redacted]

## ■ Wnioski końcowe

[Redacted]

Reasumując, THS jest terapią wysoce opłacalną, a pozytywna decyzja o jego refundacji we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając pacjentom możliwość istotnej optymalizacji procesu leczenia ran przewlekłych.

# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności wyrobu medycznego Granulox® (THS, aerozol z hemoglobina do stosowania miejscowego, ang. *topical haemoglobin spray*) w terapii uzupełniającej standardowe postępowanie (SoC, ang. *standard of care*) w leczeniu ran przewlekłych (w tym owrzodzeń żylnych, tętnicznych i mieszanych kończyn dolnych, owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej, powikłanych ran pooperacyjnych, odleżyn, ran z martwicą rozplywną lub zakażonych po odpowiednim leczeniu) względem braku leczenia z użyciem hemoglobiny w aerozolu jako interwencji dodanej do standardowego postępowania („SoC bez THS”, „Brak THS”).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe).

### Populacja

Pacjenci z ranami przewlekłymi (w tym owrzodzeniami żylnymi, tętnicznymi i mieszanymi kończyn dolnych, owrzodzeniami w zespole stopy cukrzycowej, powikłanymi ranami pooperacyjnymi, odleżynami, ranami z martwicą rozplywną lub zakażonymi po odpowiednim leczeniu) niegoczącymi się pomimo stosowania terapii standardowej – zgodnie ze wskazaniami producenta.

### Interwencja

Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (wyrób medyczny Granulox®, THS, ang. *topical hemoglobin spray*) dodana do postępowania standardowego.

Schemat podawania zgodny z zaleceniami producenta.

### Komparatory

Brak leczenia z użyciem hemoglobiny w aerozolu jako interwencji dodanej do standardowego postępowania (Brak THS).

### Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*),

- różnica kosztów terapii (zł),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto wyznaczona względem ICUR,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem kosztów terapii.

## 1.2. Problem zdrowotny

**Ranę przewlekłą / owrzodzenie / ranę niegojącą się** (ang. *chronic wound / ulceration / non-healing wound*) definiujemy jako ubytek skóry spowodowany procesem chorobowym lub urazem, który pomimo zastosowania odpowiedniego postępowania terapeutycznego nie poddaje się leczeniu w czasie potrzebnym do wygojenia innych ran. W literaturze przedmiotu nie wskazuje się jednoznacznie okresu, po którym rana może zostać sklasyfikowana jako przewlekła. Przyjmuje się jednak, że okres ten wynosi przynajmniej 4-12 tygodni. Należy przy tym pamiętać, że nawet początkowo niewielki ubytek w tkance, może w wyniku rozwoju stanu zapalnego i kolonizacji drobnoustrojów, ulec przekształceniu w niegojące się owrzodzenie wymagające specyficznego postępowania medycznego. Długotrwały proces leczenia ran przewlekłych pomimo dużego postępu medycyny stwarza poważny problem społeczny i ekonomiczny [1–3].

Prawidłowy proces gojenia się rany obejmuje 3 podstawowe etapy:

- *faza procesu zapalnego*: usuwanie bakterii i materiału obcego z rany początkowo przez neutrofile, następnie przez zastępujące je makrofagi, które poprzez uwalnianie mediatorów zapalenia (PDGF, TNF, TGF i IGF) umożliwiają rozpoczęcie fazy proliferacyjnej,
- *faza proliferacyjna*: produkcja macierzy zewnątrzkomórkowej (kolagenu i innych związków) przez fibroblasty, ziarninowanie, proliferacja keratocytów oraz ich migracja do centrum rany, wytworzenie nowego naskórka i zamknięcie rany.
- *faza przebudowy*: proces formowania blizny (miesiące/lata) [4].

W przypadku ran przewlekłych dochodzi do zatrzymania fizjologicznego procesu gojenia na którymś z etapów. Często wynika to z niewystarczającego ukrwienia tkanek, a przy tym zaopatrzenia w konieczne składniki odżywcze i tlen. Rany takie zazwyczaj nie goją się samoistnie, a pozostawione bez opieki mogą postępować – zwiększać powierzchnie w wyniku rozwijającego się stanu zapalnego oraz kolonizacji przez patogeny, zajmować kolejne tkanki oraz prowadzić do poważnych powikłań. Należy podkreślić, iż nawet u pacjentów pozostających pod opieką lekarza, w przypadku których wdrożono odpowiednie leczenie, proces terapeutyczny może być długotrwały i trwać wiele miesięcy, a w skrajnych przypadkach lat (mediana czasu trwania terapii owrzodzeń o różnej etiologii w obrębie nogi w badaniu obserwacyjnym prowadzonym w Polsce opublikowanym w 2012 r. wyniosła aż 96 miesięcy [IQR 30; 168] [5]). Dodatkowo, w wielu przypadkach, gdy przyczyną powstania owrzodzenia jest choroba przewlekła, rana może mieć charakter nawracający [6].

Terapia owrzodzeń przewlekłych jest złożonym procesem obejmującym leczenie chorób leżących u ich podstaw, kontrolę infekcji oraz miejscowe leczenie samej rany. Proces leczenia jest często długotrwały i wymaga zaangażowania ze strony pracowników medycznych, ale także samego

pacjenta i/lub opiekuna, którzy przez długi okres, nierzadko kilkumiesięczny, muszą przestrzegać zaleceń lekarskich w celu osiągnięcia efektów terapeutycznych [6, 7].

W przypadku stwierdzenia przewlekłego owrzodzenia konieczne jest ustalenie jego przyczyny oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia, które umożliwiłoby przywrócenie mikrokrążenia w okolicy uszkodzonych tkanek. Pozwala to zwiększyć dostępność do substancji odżywczych oraz tlenu, które konieczne są do wznowienia procesu gojenia [7].

Działania lokalne zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Leczenia Ran (EWMA, ang. *European Wound Management Association*) prowadzi się w ramach strategii TIME [6, 8].

**Tabela 1.**  
**Elementy opieki nad owrzodzeniem przewlekłym – strategia TIME [8]**

<b>T (ang. <i>Tissue</i>)</b>	Przygotowanie (opracowywanie) tkanek – obejmuje zarówno oczyszczanie rany z tkanek martwiczych (ang. <i>debridement</i> ) np. metodami chirurgicznymi, jak i usuwanie zanieczyszczeń, bakterii czy pozostałości po opatrunkach przy pomocy wody, gazika lub dedykowanych preparatów.
<b>I (ang. <i>Infection</i>)</b>	Kontrola infekcji – miejscowe leczenie zakażenia lub ogólnoustrojowa antybiotykoterapia zgodnie z lokalnymi wytycznymi mikrobiologicznymi.
<b>M (ang. <i>Moisture</i>)</b>	Utrzymywanie wilgotnego środowiska – wybór odpowiedniego opatrunku w celu zapobieżenia maceracji lub przesuszenia tkanek.
<b>E (ang. <i>Epidermization Stimulation</i>)</b>	Promowanie naskórkowania – dodatkowe działania mające na celu przyspieszenie gojenia, w tym terapia tlenem.

Niezwykle ważnym elementem opieki nad przewlekłym owrzodzeniem jest dobór odpowiedniego opatrunku, którego właściwości zapewnią ranie optymalne środowisko. Wybór materiału opatrunkowego jest zindywidualizowany i zależy przede wszystkim od sytuacji klinicznej, wielkości i lokalizacji rany, rodzaju tkanek w jej obrębie, obecności zakażenia, dostępności produktów oraz preferencji pacjenta i lekarza/pielęgniarki. Opatrunki stosuje się na oczyszczone rany i w razie potrzeby łączy się je m.in. z antybiotykoterapią, kompresjoterapią (zwłaszcza w owrzodzeniach żylnych), odciążeniem danego obszaru (zwłaszcza ZSC o charakterze neuropatycznym) [6, 9].

W przypadku, gdy standardowe postępowanie nie przynosi rezultatów a rana nie goi się pomimo prawidłowego jej prowadzenia istnieje możliwość zastosowania dodatkowych opcji terapeutycznych. Mają one na celu wspomaganie oczyszczania rany (np. sonografia, preparaty enzymatyczne, larwy), ochronę tkanek rany, zapewnienie odpowiednich warunków dla wilgotnego środowiska gojenia łożyska (np. uwodnione żele) oraz pobudzanie procesu gojenia (np. tlenoterapia, elektrostymulacje, dializat z krwi cieląt, osocze bogatopłytkowe). Należy jednocześnie podkreślić, iż wspomniane zabiegi i produkty, pomimo iż mogą istotnie przyspieszyć proces gojenia rany, stosowane powinny być jako **uzupełnienie standardowego postępowania** uzależnionego od etiologii i charakteru rany, tj. terapii z użyciem odpowiednich opatrunków, kompresjoterapii, zabiegów rewaskularyzacji itd.[10–12].

**W ostatnim czasie szczególnego znaczenia nabierają metody terapii tlenowej, których podstawą działania jest ułatwienie dostępu tlenu do łożyska rany lub aktywne jego**

**dostarczanie, a przez to przyspieszenie procesu gojenia się rany i wspomaganie prawidłowego przebiegu** tego procesu. Dostępne formy tlenoterapii stosowane w leczeniu ran obejmują systemową lub miejscową tlenoterapię hiperbaryczną (pod wysokim ciśnieniem) lub normobaryczną, systemy do ciągłego podawania tlenu, opatrunki uwalniające tlen, a także terapię z wykorzystaniem nośników tlenu atmosferycznego np. hemoglobiny [13]. Ostatnie rozwiązanie wykorzystane zostało w innowacyjnym wyrobie medycznym Granulox® – aerozolu z hemoglobina do stosowania miejscowego.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [14].

### 1.3. Interwencja oceniana

Granulox® to wyrób medyczny III klasy zawierający hemoglobinę w aerozolu stosowany jako uzupełnienie standardowej terapii ran niegojących się oraz trudnych do wyleczenia. Wyrób medyczny Granulox® zawiera 10% karbonylowaną hemoglobinę. Pozostałe składniki to fenoksyetanol 0,7%, chlorek sodu 0,9%, N-acetylocysteina 0,05%, ad 100% woda. Wodny spray zawiera 12 ml. [15]

Preparat Granulox® wskazany jest do leczenia ran przewlekłych, takich jak żyłne, tętnicze, mieszane owrzodzenia kończyn dolnych, owrzodzenia w ZSC, wtórne gojenie ran pooperacyjnych oraz odleżyny. Może być również stosowany na rany z martwicą rozplywną i zakażone po odpowiednim leczeniu [15, 16].

Preparat ma postać aerozolu do stosowania miejscowego. Po oczyszczeniu i irygacji rany aplikuje się go na oczyszczoną ranę – równomiernie nakłada cienką warstwę preparatu natryskując z odległości 5-10 cm. Granulox® należy stosować podczas każdej zmiany opatrunku, przynajmniej raz na 3 dni. Po zastosowaniu należy przykryć ranę oddychającym, nieokluzyjnym opatrunkiem. Aplikacja preparatu zgodnie z instrukcją pozwala pokryć ranę o wymiarach 2 x 3 cm. [15, 16]

### 1.4. Komparatory

Brak leczenia z użyciem hemoglobiny w aerozolu jako interwencji dodanej do standardowego postępowania w leczeniu ran przewlekłych obejmującego stosowanie materiałów opatrunkowych i świadczeń obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce. Szczegółowy opis opcji finansowanych ze środków publicznych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [14]. Do określenia częstości stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych (opatrunki, rodzaje opatrunków, zużycie świadczeń) uwzględniono dane z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów praktyków z dziedziny leczenia ran przewlekłych w Polsce [17]. Badanie przeprowadzono w czerwcu 2021 roku wśród sześciu lekarzy praktykujących leczenie ran w Polsce. Kwestionariusz służący do przeprowadzenia badania stanowi załącznik do niniejszej analizy [18].

## 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

W analizie skuteczności klinicznej wykazano, że THS stosowany w połączeniu ze standardową terapią przyspiesza proces gojenia ran przewlekłych o różnej etiologii w porównaniu do postępowania standardowego. [19]

Jak wskazują badania interwencyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej stosowanie THS jako terapii dodatkowej do SoC prowadzi do znacznego zmniejszenia powierzchni leczonej rany już w pierwszym tygodniu terapii, a trend ten utrzymuje się w czasie. Tym samym, THS stosowany z SoC pozwala na redukcję powierzchni rany o >40% w 4 pierwszych tygodniach terapii (wyjście z fazy niegojącej) ponad 4 razy częściej niż stosowanie technik tradycyjnych. Idąc dalej, w okresie około 3 mies. stosowania prawie 3-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia rany w porównaniu z SoC bez THS. Stosowanie interwencji przez okres ok. 6 miesięcy pozwala natomiast na wygojenie ran przewlekłych u ponad 90% pacjentów (prawdopodobieństwo osiągnięcia celu terapeutycznego wyższe jest w tym punkcie czasowym o ponad 80% względem standardowego postępowania). Zastosowanie THS pozwala na skrócenie średniego czasu trwania terapii o blisko 5 tyg. [19]

Skuteczność THS stosowanego w połączeniu z SoC udowodniono także w porównaniu do PLC/braku THS w ściśle określonych warunkach randomizowanych badań klinicznych w populacji pacjentów z owrzodzeniami goleni o etiologii żyłnej lub innej. Już w pierwszych tygodniach terapii obserwuje się redukcję powierzchni rany, a trend spadkowy utrzymuje się przez cały okres terapii. Po 13 tygodniach postęp procesu gojenia rany (zmniejszenie powierzchni) lub nawet całkowite jej zamknięcie obserwuje się u prawie wszystkich poddawanych terapii osób (prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego wzrasta ponad 2-krotnie w populacji leczonej z użyciem THS względem standardowego postępowania). W tym samym okresie większość pacjentów przyjmujących jedynie standardowe postępowanie raportować będzie progresję i wzrost powierzchni rany, na co wskazują wyniki grupy PLC. Ponadto, kontynuowanie terapii z zastosowaniem THS przez okres 6 miesięcy aż 13-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia rany. [19]

Zebrane dowody naukowe wskazują, iż THS stosowany w ramach terapii uzupełniającej ran przewlekłych jest bezpieczny i dobrze tolerowany. U pacjentów, u których poza standardową opieką stosuje się także THS, nie raportuje się zdarzeń niepożądanych, które mogłyby być związane z interwencją. Nie obserwuje się także podwyższenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niezwiązanych z terapią. [19]

W świetle wyników przeprowadzonej analizy klinicznej [19] analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Ze względu na charakter uwzględnionych efektów zdrowotnych (skrócenie czasu leczenia, mające przełożenie na koszty terapii) wnioskowanie w analizie przeprowadzono w oparciu o inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *cost-utility ratio*) oraz w oparciu o przeprowadzoną analizę porównawczą kosztów. Jako że w analizie klinicznej zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące

wyższości interwencji ocenianej nad komparatorem, w analizie nie wyznaczono współczynników kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*) dla poszczególnych interwencji.

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji procesu leczenia ran przewlekłych w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\textit{koszt}_L - \textit{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.



Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [20], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.10).

Dodatkowo przeprowadzono porównawczą analizę kosztów, tj. analizę, której założenia nie różnią się od założeń CUA, z wyjątkiem braku uwzględnienia QALY jako miary efektów zdrowotnych. W tego typu analizie za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie, a cena progowa określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego produktu, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

## 2.2. Struktura modelu

Struktura modelu bazuje na danych dotyczących przeżycia rany oraz zmiany jej rozmiaru modelowanych w horyzoncie od 26 tygodni (horyzont badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej [19]) do 260 tygodni (z uwzględnieniem ekstrapolacji poza horyzont badań) i uwzględnianych na początku każdego cyklu, którego długość wynosi 1 tydzień.

W badaniach klinicznych raportowano średnią zmianę powierzchni rany względem wartości początkowej oraz średni odsetek ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu. Na podstawie danych z badań oraz przeprowadzonej ekstrapolacji w okresie wykraczającym poza ich horyzont, w każdym cyklu modelu wyznaczono odsetek ran wygojonych oraz średnią powierzchnię rany. W dalszej kolejności wyznaczono koszty poszczególnych terapii uwzględnionych w analizie. Dodatkowo, uwzględniając użyteczność stanu zdrowia pacjentów z aktywnymi ranami przewlekłymi oraz pacjentów, u których rany te uległy wygojeniu, wyznaczono wartości lat życia skorygowanych jakością (QALY).

Tygodniowe dane dotyczące kosztów i użyteczności zsumowano dla ramienia interwencji i komparatora, co umożliwiło wyznaczenie wyników całkowitych dla obu ramion analizy, a także odpowiednich wyników inkrementalnych.

## 2.3. Populacja docelowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla populacji pacjentów z ranami przewlekłymi (w tym owrzodzeniami żylnymi, tętniczymi i mieszanymi kończyn dolnych, owrzodzeniami w zespole stopy cukrzycowej, powikłanymi ranami pooperacyjnymi, odleżynami, ranami z martwicą rozplywną lub zakażonymi po odpowiednim leczeniu) niegojącymi się pomimo stosowania terapii standardowej – zgodnie ze wskazaniem producenta.

## 2.4. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

## 2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim (104 tygodnie) horyzoncie czasowym. Jest to horyzont czasowy, w którym zgodnie z założeniami analizy podstawowej w ramieniu bez THS 91,0% ran ulega wygojeniu (99,0% w ramieniu THS). Uwzględnienie 2-letniego horyzontu czasowego pozwala zatem na ujęcie względnie kompletnego procesu leczenia ran. Z drugiej strony ograniczenie horyzontu czasowego do 2 lat (względem maksymalnego horyzontu wynoszącego 5 lat w pliku obliczeniowym analizy) w znacznym stopniu eliminuje niepewność związaną z prognozowaniem efektów zdrowotnych w okresie wykraczającym poza okres obserwacji w badaniach.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono 26-tygodniowy horyzont czasowy odpowiadający okresowi obserwacji w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie jako źródła danych dotyczących skuteczności leczenia (scenariusz H). Dodatkowo przeprowadzono analizę progową, w ramach której oceniono zależność wyników od przyjętego horyzontu czasowego w zakresie od 26 tygodni do 260 tygodni (5 lat) – maksymalny horyzont czasowy uwzględniony w pliku obliczeniowym analizy ( [REDACTED] ).

## 2.6. Efekty zdrowotne

Skuteczność porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań uwzględnionych w analizie klinicznej [19]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące efekty zdrowotne:

- zmiana powierzchni ran,
- całkowite wygojenie ran,
- QALY.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

## 2.7. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty THS,

- koszty opatrunków,
- koszty zmiany opatrunków.

W ramach pozostałych kosztów Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.4.

## 2.8. Dyskontowanie

Ze względu na stosunkowo krótki horyzont czasowy analizy – 104 tygodnie w analizie podstawowej – nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów.

W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych (scenariusz D).

## 2.9. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 tydzień a zatem jest krótka, wobec czego nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

## 2.10. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 166 758 zł [21].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

## 2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia modelowania efektywności terapii z uwzględnieniem zależności pomiędzy zmianą powierzchni rany oraz odsetkiem ran niewygojonych (brak dostępu do danych pacjenckich z badań klinicznych) nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Niezależne uwzględnienie miar rozrzutu dla parametrów krzywych czasu przeżycia rany oraz zmiany powierzchni rany (uzyskanych w procesie dopasowania krzywych w oparciu o średnie wartości parametrów w poszczególnych punktach czasowych) skutkowałoby z dużym prawdopodobieństwem uzyskiwaniem nieracjonalnych wyników w zakresie powierzchni ran aktywnych (parametr będący wypadkową zmiany powierzchni rany oraz odsetka ran niewygojonych). W modelu uwzględniony został wprawdzie parametr ograniczający maksymalny rozmiar ran aktywnych, jednak przyjęcie arbitralnych założeń w tym zakresie mogłoby w dużym stopniu zaburzyć wpływ losowości parametrów krzywych na wyniki PSA i skutkowałoby niepewną estymacją prawdopodobieństwa opłacalności. Szeroka deterministyczna analiza wrażliwości pozwoliła na zbadanie niepewności uzyskanych wyników analizy bez konieczności komplikacji obliczeniowych i zwiększania niepewności założeń.

### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- średniej początkowej powierzchni rany,
- czasu przeżycia rany i zmiany powierzchni rany w trakcie leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia,
- wielkości obszaru wokół rany pokrytego opatrunkiem (marginesu opatrunku),
- częstości zmiany opatrunków,
- kosztu zmiany opatrunków,
- kosztu opatrunków,
- wielkości niewykorzystanej części produktu Granulox® podczas aplikacji (*wastage*),

- odsetka pacjentów, u których naliczany jest *wastage* Granulox®.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

### 3. Dane źródłowe

#### 3.1. Charakterystyka populacji

W analizie uwzględniono charakterystykę początkową pacjentów w zakresie powierzchni rany w momencie rozpoczęcia leczenia. Jest to parametr determinujący zużycie opatrunków oraz wyrobu medycznego Granulox®.

Charakterystykę pacjentów w omawianym zakresie ustalono na podstawie danych z nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (nRCT) zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej [19]: Hunt 2016 [22], Hunt 2017 [23], Hunt 2018 [24]. Wspomniane badania stanowią również źródło danych o efektywności THS i SoC bez THS wykorzystane w niniejszej analizie (szczegóły w rozdziale 3.2). Na potrzeby analizy wyznaczono wartość średnią ze wszystkich badań (z obu ramion badań) ważoną liczebnościami poszczególnych grup pacjentów.

W badaniu Hunt 2017 początkowa powierzchnia rany u 2 pacjentów w ramieniu SoC bez THS wynosiła ponad 1000 cm<sup>2</sup>. Ze względu na bardzo wysoki koszt terapii THS w przypadku stosowania THS w ilości zgodnej z zaleceniami, u pacjentów z tak obszernymi ranami mało prawdopodobnym jest podjęcie decyzji o wdrożeniu leczenia z wykorzystaniem THS. W takim przypadku najprawdopodobniej terapia THS nie byłaby wdrażana, bądź też THS stosowany byłoby w mniejszej niż zalecana ilości. W związku z powyższym w oszacowaniach średniej powierzchni ran na podstawie danych z badań klinicznych wykluczono wspomnianych pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów z badań nRCT (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Charakterystyka pacjentów w zakresie początkowej powierzchni ran – dane z badań nRCT

Parametr	Hunt 2016		Hunt 2017		Hunt 2018		Średnia
	Brak THS	THS	Brak THS	THS	Brak THS	THS	
<b>Populacja</b>	Owrzodzenia stopy cukrzycowej		Rany przewlekłe o różnej etiologii		Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii		-
<b>N</b>	20	20	50	50	100	100	
<b>Średnia powierzchnia rany (cm<sup>2</sup>)</b>	6,6	5,1	47,8 <sup>a</sup>	31,6	26,9	17,0	<b>25,3</b>

a) średnia po wykluczeniu 2 pacjentów z powierzchnią rany > 1000 cm<sup>2</sup> (średnia dla wszystkich pacjentów w badaniu 98,4 cm<sup>2</sup>)

Powierzchnia rany była również przedmiotem oceny w ramach badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów praktyków z dziedziny leczenia ran przewlekłych w Polsce [17]. Ankietowani specjaliści wskazywali średnią powierzchnię ran w zależności od ich etiologii. Na

potrzeby analizy wyznaczono średnią powierzchnię ran w obrębie poszczególnych etiologii (w tym przypadku średnią powierzchnię rany wyznaczono przy uwzględnieniu średniej częstości występowania danej etiologii ran u poszczególnych specjalistów), a następnie średnią powierzchnię ran dla wszystkich etiologii ważoną średnią częstością ich występowania.

**Tabela 3.**  
Charakterystyka pacjentów w zakresie początkowej powierzchni ran – dane z ankiety



KL RP – program Kompleksowe Leczenie Ran Przewlekłych

W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusze, w których przyjęto minimalną – 5,9 cm<sup>2</sup> (scenariusz Ch-1) oraz maksymalną – 39,7 cm<sup>2</sup> (scenariusz Ch-2) średnią powierzchnię rany obserwowaną w badaniach odpowiednio Hunt 2016 [22] oraz Hunt 2017 [23].

Wartości przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Charakterystyka początkowa pacjentów – średnia początkowa powierzchnia rany

Parametr	Wariant	Wartość	Źródło danych
	Analiza podstawowa	25,0	Badania kliniczne
Średnia powierzchnia rany (cm <sup>2</sup> )	Scenariusz Ch-1	5,9	Minimalna średnia powierzchnia rany na podstawie badań
	Scenariusz Ch-2	39,7	Maksymalna średnia powierzchnia rany na podstawie badań

Dodatkowo na potrzeby analizy założono, że w toku leczenia średnia powierzchnia rany (z uwzględnieniem wyłącznie ran aktywnych; bez uwzględnienia ran wygojonych o powierzchni zerowej) nie może być większa niż 10-krotność początkowej powierzchni rany. Jest to parametr techniczny modelu, ograniczający możliwość występowania nierealnie rozległych ran. Sytuacja taka mogłaby wystąpić w przypadku, gdy w danym punkcie czasowym modelowany odsetek ran niewygojonych jest na poziomie zbliżonym do zera i jednocześnie modelowana niezależnie od odsetka ran wygojonych powierzchnia rany (będąca wypadkową powierzchni początkowej rany i spadku procentowego powierzchni; z uwzględnieniem ran wygojonych) nie jest na poziomie zbliżonym do zera. W ramach analizy wrażliwości rozważono ograniczenie maksymalnej powierzchni rany do 2-krotności (scenariusz Ch-3) i 20-krotności (scenariusz Ch-4) początkowej powierzchni rany.

### 3.2. Efektywność interwencji

W analizie uwzględniono efektywność interwencji w zakresie:

- średniej względnej zmiany powierzchni rany względem wartości początkowej,
- odsetka ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu.

Wspomniane parametry są ze sobą ściśle powiązane, w szczególności zmiana powierzchni uwzględnia wygojenie ran – w takich przypadkach powierzchnia jest zerowa. Niemniej jednak ze względu na brak dostępu do danych pacjenckich z badań klinicznych nie było możliwe przeprowadzenie modelowania z uwzględnieniem zależności pomiędzy zmianą powierzchni rany oraz odsetkiem ran niewygojonych. Jednocześnie wyłącznie w przypadku uwzględnienia obu parametrów możliwe jest określenie odsetka ran niewygojonych oraz średniej powierzchni ran aktywnych (niewygojonych), a więc wyznaczenie odsetka pacjentów poddawanych leczeniu i rozmiaru ran u takich pacjentów. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono niezależne modelowanie średniej względnej zmiany powierzchni rany oraz odsetka ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu.

Odpowiednie dane zaczerpnięto z badań nRCT: Hunt 2016 [22], Hunt 2017 [23] oraz Hunt 2018 [24] odnalezionych w ramach analizy klinicznej [19]. Dane ze wspomnianych badań dają możliwość precyzyjnego szacowania efektów leczenia z zastosowania THS oraz bez zastosowania THS w kolejnych tygodniach leczenia, podczas gdy w badaniach RCT raportowano wyniki wyłącznie w pojedynczych punktach czasowych. Niemniej jednak w obu przypadkach (badania RCT i nRCT) odnotowano istotne statystycznie korzyści w zakresie zmniejszenia powierzchni ran i czasu do wygojenia wynikające z zastosowania THS (szczegóły w analizie klinicznej [19]). Jedynym wyjątkiem jest odnalezione w analizie klinicznej badanie HAWS 2021 [25]. Ze względu jednak na liczne wątpliwości co do metodologii badania (opisane w analizie klinicznej) wyciąganie jednoznacznych wniosków na jego podstawie jest niemożliwe. W konsekwencji wyniki badania HAWS 2021 nie zostały uwzględnione w przeprowadzonej analizie.

Dane z badań nRCT obejmują okres 26-28 tygodni i są niemal kompletne dla THS w zakresie zmiany powierzchni rany (89%-98% redukcja w ostatnim tygodniu badań) oraz odsetka ran wygojonych (75%-



94% w ostatnim tygodniu badań), niemniej jednak dla SoC bez THS odpowiednie dane są mniej dojrzałe (63%-75% redukcja powierzchni rany oraz 40%-66% ran wygojonych w ostatnim tygodniu objętym obserwacją w badaniach).

W związku z tym w analizie uwzględniono ekstrapolację danych poza horyzont czasowy badań, dopasowując standardowe krzywe parametryczne (wykładnicza, Weibulla, Gompertza, log-normalna, log-logistyczna) do danych z poszczególnych badań (szczegóły w rozdziale A.2). Wyboru krzywych najlepiej dopasowanych dokonano w oparciu o kryteria AIC (ang. *Akaike information criterion*) i BIC (ang. *Bayesian information criterion*) oraz wizualną ocenę dopasowania krzywych oraz generowanych przez nie prognoz w okresie wykraczającym poza horyzont badań. Wyboru krzywych zmiany powierzchni ran i odsetka ran niewygojonych dokonywano równolegle, biorąc pod uwagę realność wynikającej z doboru krzywych prognozy powierzchni ran aktywnych (będącą wypadkową powierzchni ran ogółem i odsetka ran niewygojonych). Ze względu na niemal kompletne dane z badań w ramieniu THS, w okresie odpowiadającym horyzontowi badań uwzględniono wprost krzywe z badań, w dalszym okresie zakładając względną zmianę wyników jak w przypadku krzywych dopasowanych.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartości średnie ze wszystkich badań ważone liczebnościami poszczególnych grup pacjentów. Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę wrażliwości, w której w okresie wykraczającym poza horyzont badań uwzględniono maksymalną (scenariusz E-1) i minimalną (scenariusz E-2) różnicę pomiędzy THS i brakiem THS w skuteczności leczenia ran poprzez odpowiedni wybór krzywych parametrycznych wykorzystanych do ekstrapolacji poza horyzont badań. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusze, w których dane dotyczące skuteczności leczenia pochodzą z pojedynczych badań – Hunt 2016 (scenariusz E-3), Hunt 2017 (scenariusz E-4), Hunt 2018 (scenariusz E-5).

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono:

- wybrane na potrzeby analizy podstawowej krzywe dla poszczególnych badań:
  - Hunt 2016 – rozdział 3.2.1 (dane uwzględnione ponadto w scenariuszu E-3);
  - Hunt 2017 – rozdział 3.2.2 (dane uwzględnione ponadto w scenariuszu E-4);
  - Hunt 2018 – rozdział 3.2.3 (dane uwzględnione ponadto w scenariuszu E-5);
- uśrednione dane z badań uwzględnione w analizie podstawowej – rozdział 3.2.4;
- uśrednione dane z badań uwzględnione w scenariuszu maksymalnym (E-1) – rozdział 3.2.5;
- uśrednione dane z badań uwzględnione w scenariuszu minimalnym (E-2) – rozdział 3.2.6;
- podsumowanie założeń analizy – rozdział 3.2.7.

Szczegółowe dane zaczerpnięte z badań Hunt 2016, Hunt 2017 i Hunt 2018 oraz wszystkie krzywe parametryczne wraz z oceną stopnia ich dopasowania do danych z badań przedstawiono w aneksie (rozdział A.2).

### 3.2.1. Ekstrapolacja danych z badania Hunt 2016

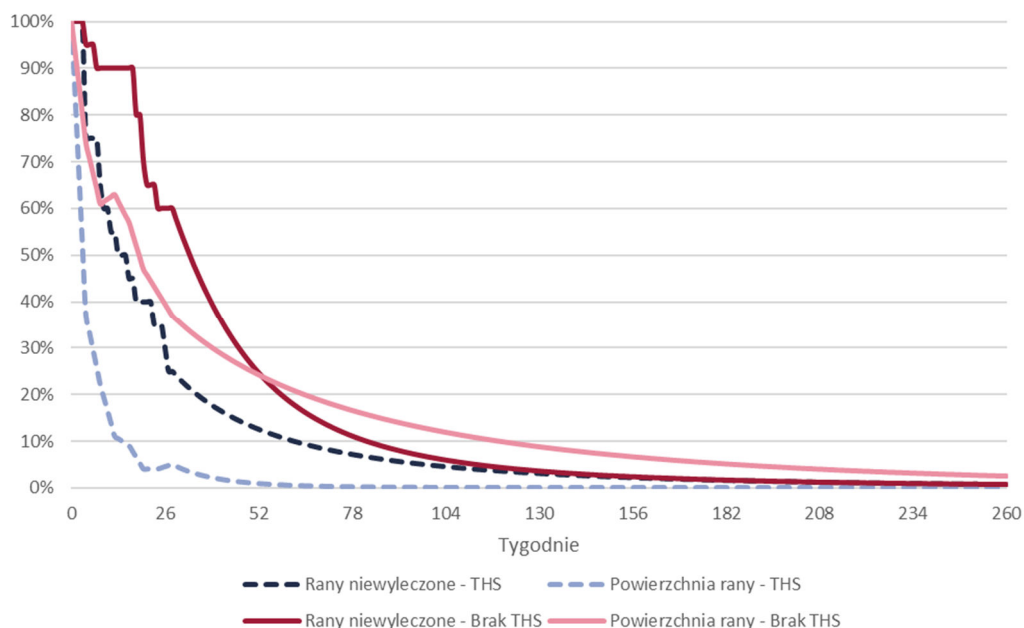
#### Brak THS

W przypadku krzywej zmiany powierzchni ran wybrana została najlepiej dopasowana krzywa Weibulla. W przypadku krzywej ran niewyleczonych wybrana została trzecia pod względem dopasowania krzywa log-logistyczna, ponieważ lepiej dopasowane krzywe Gompertza i Weibulla generują nierealnie krótki czas leczenia ran, szczególnie biorąc pod uwagę dopasowaną krzywą zmiany powierzchni ran (odpowiednio ok. 53 i 84 tygodni do zamknięcia wszystkich ran).

#### THS

W przypadku krzywej zmiany powierzchni ran wybrana została najlepiej dopasowana krzywa Weibulla. W przypadku krzywej ran niewyleczonych wybrana została najlepiej dopasowana krzywa log-normalna.

**Wykres 1**  
Efektywność leczenia – dane z badania Hunt 2016



a) powierzchnia rany uwzględnia rany wygojone (o powierzchni zerowej)

### 3.2.2. Ekstrapolacja danych z badania Hunt 2017

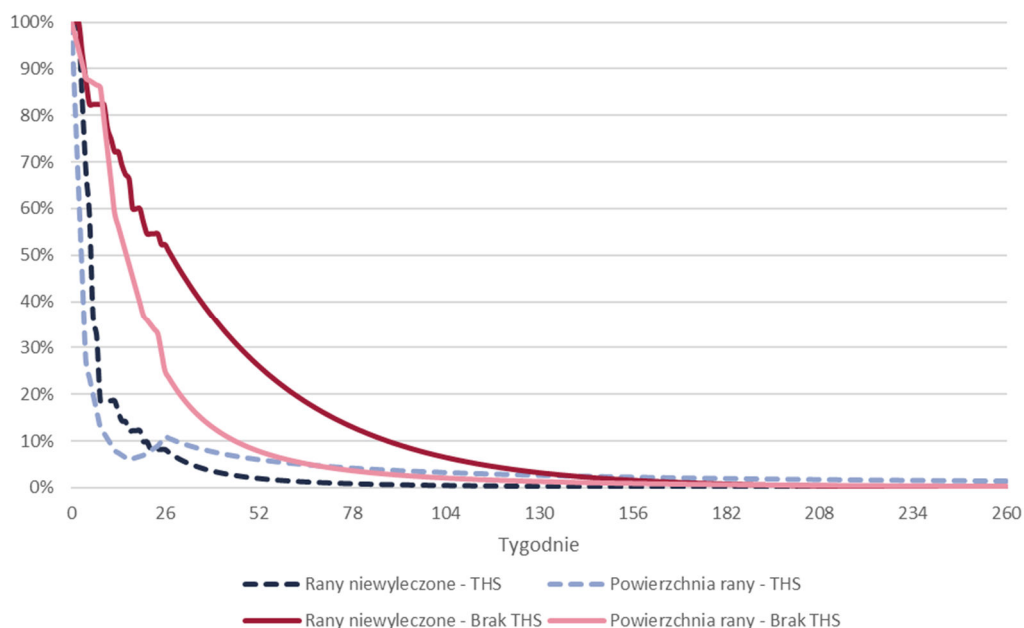
#### Brak THS

W przypadku krzywej zmiany powierzchni ran wybrana została najlepiej dopasowana krzywa log-logistyczna. W przypadku krzywej ran niewyleczonych wybrana została najlepiej dopasowana krzywa wykładnicza.

## THS

W przypadku krzywej zmiany powierzchni ran wybrana została druga pod względem dopasowania krzywa log-logistyczna, ponieważ pierwsza pod względem dopasowania krzywa Gomperta generuje mało prawdopodobne wyniki (brak zmiany powierzchni ran w dłuższym okresie). W przypadku krzywej ran niewyleczonych wybrana została najlepiej dopasowana krzywa log-logistyczna.

**Wykres 2**  
Efektywność leczenia – dane z badania Hunt 2017



a) powierzchnia rany uwzględnia rany wygojone (o powierzchni zerowej)

### 3.2.3. Ekstrapolacja danych z badania Hunt 2018

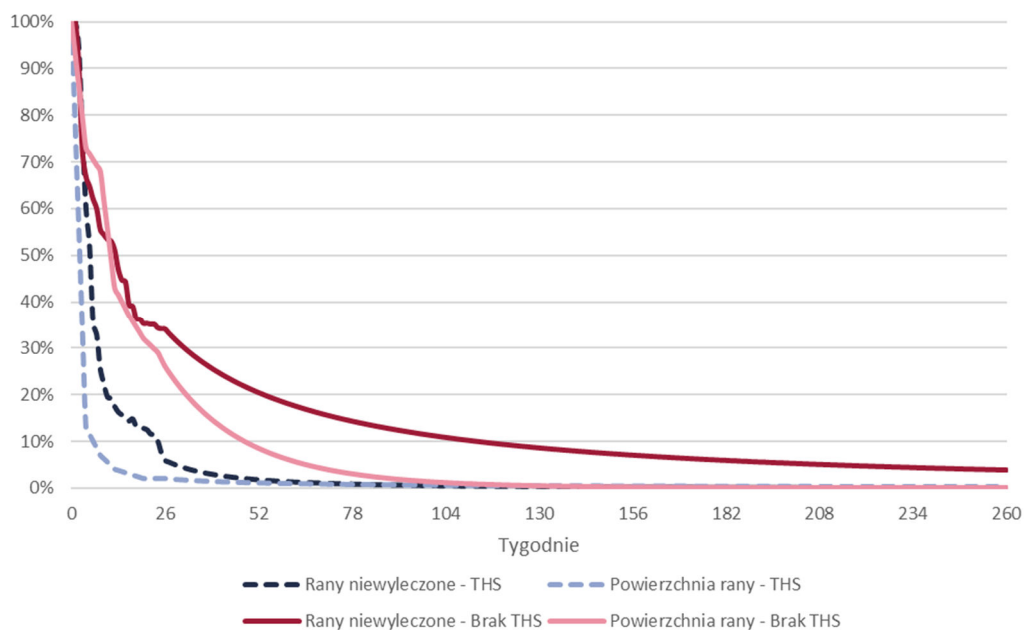
#### Brak THS

W przypadku krzywej zmiany powierzchni ran wybrana została druga pod względem dopasowania krzywa Weibulla, ponieważ pierwsza pod względem dopasowania krzywa Gomperta generuje mało prawdopodobne wyniki (brak zmiany powierzchni ran w dłuższym okresie). W przypadku krzywej ran niewyleczonych wybrana została najlepiej dopasowana krzywa log-normalna.

#### THS

W przypadku krzywej zmiany powierzchni ran wybrana została druga pod względem dopasowania krzywa log-logistyczna, ponieważ pierwsza pod względem dopasowania krzywa Gomperta generuje mało prawdopodobne wyniki (brak zmiany powierzchni ran w dłuższym okresie). W przypadku krzywej ran niewyleczonych wybrana została najlepiej dopasowana krzywa log-logistyczna.

**Wykres 3**  
**Efektywność leczenia – dane z badania Hunt 2018**

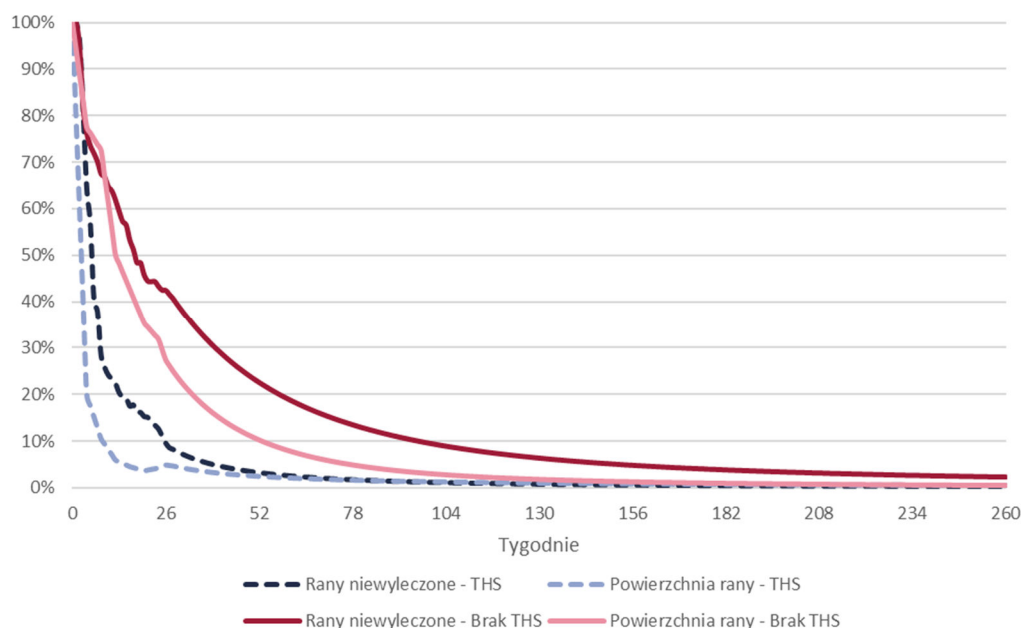


a) powierzchnia rany uwzględnia rany wygojone (o powierzchni zerowej)

### 3.2.4. Uśrednione dane z badań – analiza podstawowa

Na poniższym wykresie przedstawiono uwzględnione w analizie podstawowej krzywe przeżycia ran i zmiany powierzchni ran, wyznaczone jako średnia z badań Hunt 2016, Hunt 2017 i Hunt 2018 ważona liczebnościami poszczególnych grup pacjentów.

**Wykres 4**  
**Efektywność leczenia – dane uwzględnione w analizie podstawowej**



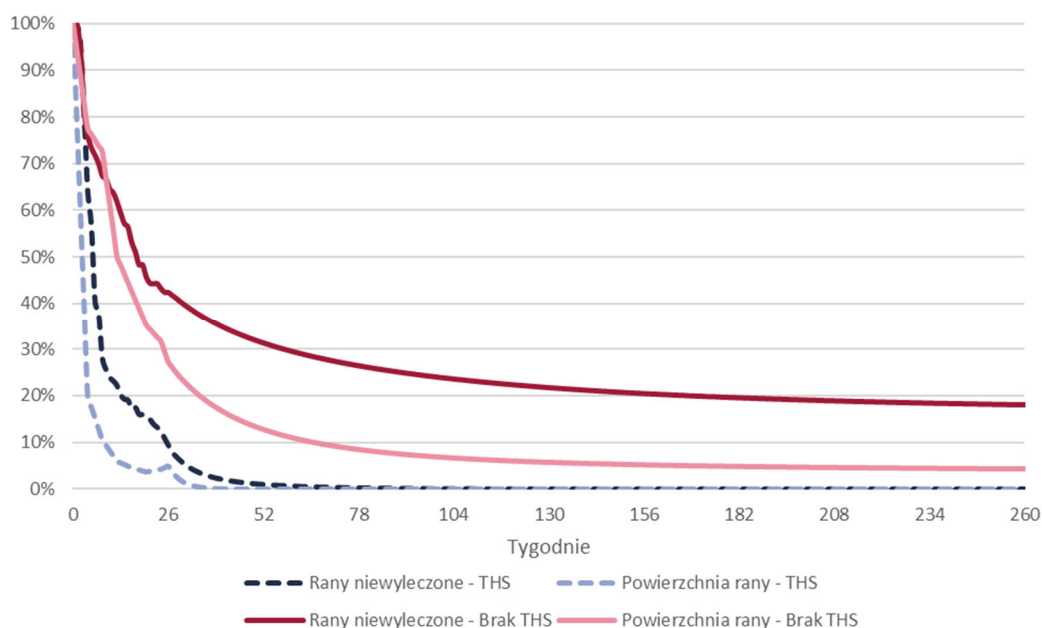
a) powierzchnia rany uwzględnia rany wygojone (o powierzchni zerowej)

### 3.2.5. Uśrednione dane z badań – scenariusz maksymalny

Na potrzeby scenariusza maksymalnego, zakładającego możliwie największą różnicę w efektywności pomiędzy THS i brakiem THS (na korzyść THS) uwzględniono:

- Hunt 2016:
  - brak THS:
    - krzywa log-logistyczna dla zmiany powierzchni ran; mniej korzystna dla SoC bez THS jest tylko krzywa Gompertza, jednak generuje mało prawdopodobne wyniki (brak zmian powierzchni rany w dłuższej perspektywie przy jednoczesnym spadku odsetka ran niewygojonych);
    - krzywa wykładnicza dla odsetka ran niewygojonych (najmniej korzystna dla SoC bez THS);
  - THS:
    - krzywa wykładnicza dla zmiany powierzchni ran (najbardziej korzystna dla THS);
    - krzywa wykładnicza dla odsetka ran niewygojonych (najbardziej korzystna dla THS);
- Hunt 2017:
  - brak THS:
    - krzywa log-logistyczna dla zmiany powierzchni ran (najmniej korzystna dla SoC bez THS);
    - krzywa log-normalna dla odsetka ran niewygojonych (najmniej korzystna dla SoC bez THS);
  - THS:
    - krzywa wykładnicza dla zmiany powierzchni ran (najbardziej korzystna dla THS);
    - krzywa Weibulla dla odsetka ran niewygojonych (najbardziej korzystna dla THS);
- Hunt 2018:
  - brak THS:
    - krzywa Gompertza dla zmiany powierzchni ran (najmniej korzystna dla SoC bez THS);
    - krzywa Gompertza dla odsetka ran niewygojonych (najmniej korzystna dla SoC bez THS);
  - THS:
    - krzywa wykładnicza dla zmiany powierzchni ran (najbardziej korzystna dla THS);
    - krzywa Weibulla dla odsetka ran niewygojonych (najbardziej korzystna dla THS).

**Wykres 5**  
**Efektywność leczenia – maksymalna różnica pomiędzy THS i brakiem THS (scenariusz E-1)**



a) powierzchnia rany uwzględnia rany wygojone (o powierzchni zerowej)

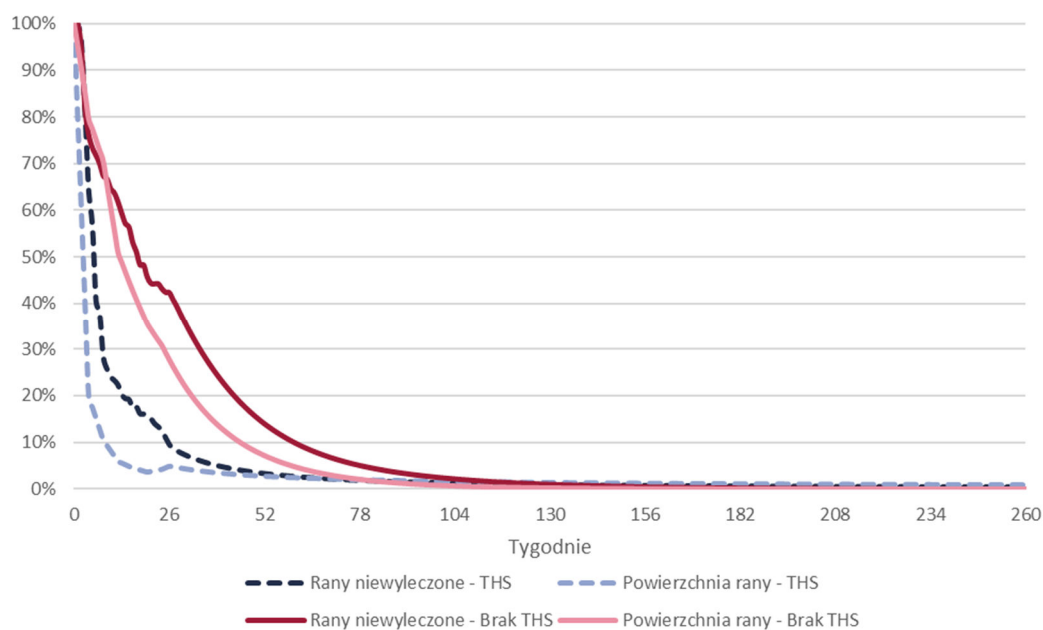
### 3.2.6. Uśrednione dane z badań– scenariusz minimalny

Na potrzeby scenariusza minimalnego, zakładającego możliwie najmniejszą różnicę w efektywności pomiędzy THS i brakiem THS (na korzyść THS) uwzględniono:

- Hunt 2016:
  - brak THS:
    - krzywa wykładnicza dla zmiany powierzchni ran (najbardziej korzystna dla SoC bez THS);
    - krzywa Weibulla dla odsetka ran niewygojonych; bardziej korzystna dla SoC bez THS jest tylko krzywa Gompertza, jednak generuje mało prawdopodobne wyniki (100% ran wygojonych po około roku leczenia);
  - THS:
    - krzywa Gompertza dla zmiany powierzchni ran (najmniej korzystna dla THS);
    - krzywa log-logistyczna dla odsetka ran niewygojonych (najmniej korzystna dla THS);
- Hunt 2017:
  - brak THS:
    - krzywa log-normalna dla zmiany powierzchni ran; bardziej korzystne dla SoC bez THS są krzywe Gompertza i Weibulla, jednak generują mało prawdopodobne wyniki (spadek powierzchni ran do zera przy jednoczesnym niezerowym odsetku ran niewygojonych);
    - Krzywa Weibulla dla odsetka ran niewygojonych (najbardziej korzystna dla SoC bez THS);
  - THS:

- krzywa log-logistyczna dla zmiany powierzchni ran; mniej korzystna dla THS jest tylko krzywa Gomperta, jednak generuje mało prawdopodobne wyniki (brak zmian powierzchni rany w dłuższej perspektywie przy jednoczesnym spadku odsetka ran niewygojonych);
- krzywa log-logistyczna dla odsetka ran niewygojonych (najmniej korzystna dla THS);
- Hunt 2018:
  - brak THS:
    - krzywa wykładnicza dla zmiany powierzchni ran (najbardziej korzystna dla SoC bez THS);
    - krzywa wykładnicza dla odsetka ran niewygojonych (najbardziej korzystna dla SoC bez THS);
  - THS:
    - krzywa log-logistyczna dla zmiany powierzchni ran; mniej korzystna dla THS jest tylko krzywa Gomperta, jednak generuje mało prawdopodobne wyniki (brak zmian powierzchni rany w dłuższej perspektywie przy jednoczesnym spadku odsetka ran niewygojonych);
    - krzywa log-logistyczna dla odsetka ran niewygojonych (najmniej korzystna dla THS).

**Wykres 6.**  
**Efektywność leczenia – minimalna różnica pomiędzy THS i brakiem THS (scenariusz E-2)**



a) powierzchnia rany uwzględnia rany wygojone (o powierzchni zerowej)

### 3.2.7. Podsumowanie założeń analizy

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie założeń dotyczących efektywności przyjętych na potrzeby analizy.

**Tabela 5.**  
**Ekstrapolacja efektywności – podsumowanie założeń analizy**

Scenariusz analizy	Założenia	
	Źródło danych	Ekstrapolacja
Analiza podstawowa		Najlepiej dopasowane krzywe
Scenariusz E-1	Średnia ze wszystkich badań ważona liczebnościami grup pacjentów	Maksymalna różnica między interwencjami
Scenariusz E-2		Minimalna różnica między interwencjami
Scenariusz E-3	Hunt 2016	
Scenariusz E-4	Hunt 2017	Najlepiej dopasowane krzywe
Scenariusz E-5	Hunt 2018	

Wybór dowolnej konfiguracji krzywych parametrycznych uwzględnionych w analizie dla poszczególnych badań możliwy jest w pliku obliczeniowym na arkuszu *Parametry* w wierszach 598 (krzywe zmiany powierzchni rany) oraz 1124 (krzywe odsetka ran niewygojonych) – w kolumnach D:F dla SoC bez THS oraz K:M dla THS.

### 3.3. Użyteczności stanów zdrowia

W celu zidentyfikowania danych dotyczących użyteczności dla uwzględnionych w analizie stanów zdrowia („aktywna rana”, „wyleczona rana”) przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie Pubmed [26] – szczegóły w rozdziale A.1.2. Dodatkowo przeanalizowano wyniki przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ranami przewlekłymi Olsson 2019 [27] (zidentyfikowanego w ramach analizy ekonomicznej dla opatrunku Dibucell [28]), a także dane z analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu analiz ekonomicznych przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy (szczegóły w rozdziale A.1.1). W procesie selekcji danych uwzględniano wyłącznie badania, w których użyteczności oceniane były z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

Dla wyników analizy ekonomicznej kluczowe są różnice pomiędzy użytecznościami dla wyszczególnionych stanów zdrowia. W związku z tym uwzględniono wyłącznie badania, w których raportowano użyteczności dla obu z nich. Odpowiednie dane odnaleziono w 3 publikacjach odnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline (Siersma 2017 [29], Cheng 2019 [30], Iglesias 2005 [31]) oraz w badaniu Bagust 2005 [32] (wykorzystanym w analizie ekonomicznej Bojke 2019 [33]).

Jak wskazują dane z badania Siersma 2017 w przebiegu leczenia ran u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej użyteczność stanu zdrowia pacjentów może ulec poprawie zarówno w przypadku ran, które ulegną finalnie wygojeniu, jak również w przypadku ran, które pozostają niewyleczone (a jednocześnie ich stan ulega poprawie). Ponadto wyniki badania wskazują, że również bazowa użyteczność może się różnić w zależności od końcowego efektu leczenia.



**Tabela 6.**  
**Dane dotyczące użyteczności EQ-5D z badania Siersma 2017**

Grupa pacjentów	Użyteczność (N)		Poprawa użyteczności <sup>a</sup>	Nadwyżka poprawy użyteczności względem niewyleczonych
	Dane bazowe	Dane po wyleczeniu (lub po roku)		
<b>Wyleczeni do 6 miesiąca</b>	0,637 (525)	0,742 (470)	0,104	<b>0,084</b>
<b>Wyleczeni od 7 do 12 miesiąca</b>	0,611 (258)	0,722 (230)	0,090	<b>0,070</b>
<b>Niewyleczeni</b>	0,599 (121)	0,645 (102)	0,020	

a) dane z badania (prawdopodobnie uwzględnieni wyłącznie pacjenci, dla których dostępne były dane w obu punktach czasowych)

Użyteczność ze względu na status rany (wyleczona/niewyleczona) oceniana była również w badaniu Cheng 2019 u pacjentów z żyłnymi owrzodzeniami nóg: 0,89 dla ran wyleczonych i 0,73 dla ran niewyleczonych. Dane z badania wskazują na różnicę użyteczności pomiędzy stanami zdrowia na poziomie 0,16, jednak w badaniu nie wskazano w jakim momencie dokonywany był pomiar użyteczności – czy na początku leczenia, czy po uzyskaniu potencjalnych efektów leczenia. Nie jest zatem możliwe jednoznaczne określenie czy różnica użyteczności pomiędzy stanami zdrowia jest wynikiem wygojenia / braku wygojenia rany.

W badaniu Iglesias 2005, oceniającym jakość życia u pacjentów z owrzodzeniami żyłnymi nóg, wskazano na różnice w jakości życia pomiędzy pacjentami z ranami wygojonymi i niewygojonymi na poziomie od 0,10 do 0,16 (w zależności od punktu czasowego, w którym oceniane były użyteczności). W badaniu nie rozróżniono jednak użyteczności bazowej pomiędzy pacjentów, u których w toku badania rany uległy i nieuległy wygojeniu. Potencjalnie użyteczność ta była wyższa u pacjentów, u których rany uległy wygojeniu, a oszacowana na podstawie wyników badania różnica w użyteczności stanu zdrowia w zależności od efektu leczenia przeszacowana.

W publikacji Bagust 2005 przedstawiono dane dotyczące spadku użyteczności związanego z występowaniem aktywnego owrzodzenia u pacjentów z cukrzycą względem pacjentów z cukrzycą bez powikłań – 0,170. Niemniej jednak dane te pozwalają na porównanie użyteczności u pacjentów z ranami i bez ran, co nie do końca odpowiada rozważanemu problemowi (aktywna rana vs wyleczona rana), a ich uwzględnienie w analizie mogłoby prowadzić do przeszacowania wpływu wygojenia rany na poprawę jakości życia pacjentów.

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione powyżej, na potrzeby analizy uwzględniono wyznaczoną na podstawie danych z badania Siersma 2017 nadwyżkę poprawy użyteczności uzyskiwaną w przypadku wyleczenia rany względem ran niewyleczonych – średnio **0,077**. Bazową użyteczność dla pacjentów rozpoczynających leczenie (parametr techniczny, bez wpływu na inkrementalne wyniki analizy) przyjęto na poziomie 0,62 (średnia bazowa użyteczność w badaniu Siersma 2017), zakładając, że jej zmiana następuje wyłącznie w przypadku całkowitego wygojenia rany. W ramach analizy wrażliwości rozważono wyniki uzyskane w badaniu Siersma 2017 w podziale na pacjentów wyleczonych do 6 miesiąca oraz od 7 do 12 miesiąca.

**Tabela 7.**  
**Użyteczności stanów zdrowia – dane uwzględnione w analizie**

Scenariusz analizy	Użyteczność – rana aktywna	Użyteczność – rana wygojona	Wzrost użyteczności po wygojeniu rany
Analiza podstawowa	0,624	0,701	0,077
Scenariusz U-1	0,624	0,694	0,070
Scenariusz U-2	0,624	0,708	0,084

Dodatkowo, obok CUA, przeprowadzono analizę porównawczą kosztów, tym samym pomijając potencjalne różnice w jakości życia pacjentów leczonych porównywanymi interwencjami.

### 3.4. Zużycie zasobów i koszty

#### 3.4.1. Granulox

[Redacted content]

**Tabela 8.**  
**Cena wyrobu medycznego Granulox® 12 ml**

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

Dawkowanie Granulox® określono na podstawie informacji przedstawionych w ulotce / instrukcji obsługi, zgodnie z którymi opakowanie produktu wystarcza na 30 1-sekundowych rozpyleń, z których każde pozwala na pokrycie obszaru rany o powierzchni 6 cm<sup>2</sup> (2x3 cm). [15, 16]

W analizie uwzględniono potencjalne straty THS (ang. *wastage*) na 2 poziomach:

- pojedynczej aplikacji THS,
- opakowania produktu.

W przypadku ran o powierzchni nieodpowiadającej wielokrotności 6 cm<sup>2</sup> w celu pokrycia całej rany konieczne może być maksymalnie 1 rozpylenie więcej niż wynika to wprost z powierzchni rany (w przypadku 1-sekundowych rozpyleń). W związku z tym w analizie założono średni *wastage* na poziomie 0,5 rozpylenia na podanie, co zostało uwzględnione w analizie poprzez naliczanie kosztów THS dla powierzchni 3 cm<sup>2</sup> większej od szacowanej powierzchni rany. W ramach analizy wrażliwości rozważono:

- brak *wastage* na poziomie pojedynczej aplikacji THS (scenariusz W-1),
- *wastage* odpowiadający zużyciu THS na 6 cm<sup>2</sup> (scenariusz W-2).

W przypadku refundacji aptecznej opakowanie THS nie będzie dzielone między pacjentów, a pacjent, który wykupił produkt, może zakończyć proces leczenia rany bez wykorzystania całego opakowania produktu. Odsetek pacjentów, u których uwzględniono koszt niewykorzystanego w całości opakowania, określono na podstawie wyników badania ankietowego – wg ankietowanych specjalistów ■■■■ pacjentów z ranami to pacjenci, u których po zakończeniu procesu leczenia rany nie dochodzi do nawrotu lub wystąpienia kolejnych ran. U tych pacjentów koszt THS naliczono z góry za całe opakowanie w tygodniu, w którym zostanie ono wykupione. U pozostałych pacjentów naliczane są koszty pojedynczych aplikacji THS, przy założeniu, że opakowanie, nawet jeżeli nie zostanie wykorzystane w całości na leczenie jednej rany, będzie przechowywane w lodówce i zostanie wykorzystane w przypadku nawrotu / wystąpienia kolejnej rany. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono, że odsetek pacjentów, u których występuje *wastage* na poziomie opakowań wynosi 0% (scenariusz W-3) oraz 100% (scenariusz W-4).

### 3.4.2. Opatrunki

Opatrunki stosowane w leczeniu ran przewlekłych refundowane są w ramach 15 grup limitowych (220.1-15) i obejmują 279 produktów. Występuje szereg niepewności utrudniających szacowanie zużycie opatrunków stosowanych przez pacjentów.

1. Opatrunki mogą być stosowane w całości (jedno opakowanie odpowiada jednemu opatrunkowi) bądź też mogą być dzielone (jedno opakowanie odpowiada więcej niż jednemu opatrunkowi) – przy założeniu, że 1 opakowanie odpowiada jednemu opatrunkowi, średnia powierzchnia opatrunku wyznaczona na podstawie danych NFZ to 175 cm<sup>2</sup>, co biorąc pod uwagę wskazywaną przez ekspertów średnią powierzchnię rany (ok. 20 cm<sup>2</sup>), wskazuje, że opatrunki są dzielone.
2. Część opatrunków może być stosowana jako opatrunki wtórne i w związku z tym na pojedynczą wymianę opatrunku mogą przypadać 2 opatrunki. Trudno jednak określić skalę występowania takich rozwiązań, biorąc pod uwagę ograniczenia przedstawione w poprzednim punkcie.

3. Rany mogą mieć nieregularny kształt, co może skutkować różnym poziomem *wastage* opatrunku, mogą występować różnice w marginesie, z jakim nakładany jest opatrunek, a dodatkowo w przypadku części opatrunków zewnętrzną krawędź stanowi taśma umożliwiająca przyklejenie opatrunku, która pomniejsza faktyczny rozmiar opatrunku.

Koszt jednostkowy opatrunków wyznaczono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [35]. Na potrzeby analizy przeliczono koszt wszystkich opatrunków na jednostkę powierzchni ( $\text{cm}^2$ ) i wyznaczono średni koszt ważony wielkością sprzedaży poszczególnych opatrunków na podstawie danych DGL za okres 08.2020 – 07.2021 [36]. Zużycie opatrunków (wyrażone w  $\text{cm}^2$ ) przypadające na pojedynczą wymianę opatrunku oszacowano w oparciu o powierzchnię rany oraz przyjęty margines opatrunku. Margines opatrunku wyznaczany jest w oparciu o jego szerokość, przy założeniu, że rana ma kształt koła, a opatrunek kwadratu o długości boku równej średnicy rany powiększonej o dwukrotność marginesu opatrunku. Takie podejście (w przeciwieństwie do powierzchni marginesu wyrażonej jako % powierzchni rany) pozwala zachować realne relacje wielkości rany i opatrunku bez względu na wielkość rany (stosunek powierzchni opatrunku do powierzchni rany jest coraz mniejszy wraz ze wzrostem powierzchni rany). W analizie podstawowej uwzględniono margines opatrunku na poziomie 2 cm, a w ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywne wartości parametru – 1 cm w scenariuszu Z-1 i 3 cm w scenariuszu Z-2. Margines opatrunku uwzględnia pośrednio potencjalny *wastage* oraz stosowanie opatrunków wtórnych, co nie zostało uwzględnione poprzez wyodrębnienie oddzielnych parametrów w modelu ze względu na brak odpowiednich danych i tym samym brak możliwości zwiększenia precyzji obliczeń w przypadku ich uwzględnienia. Wyboru rozmiaru marginesu opatrunku dokonano w procesie kalibracji modelu BIA mającej na celu uspojnienie wyników analizy w zakresie zużycia opatrunków z danymi sprzedażowymi NFZ (szczegóły w opisie BIA).

W poniższej tabeli w celach poglądowych zestawiono przykładowe wielkości ran i odpowiadające im rozmiary opatrunków przy uwzględnionych w analizie założeniach.

**Tabela 9.**  
**Wielkość opatrunków w zależności od wielkości ran – dane poglądowe**

Powierzchnia rany [ $\text{cm}^2$ ]	Powierzchnia opatrunku w zależności od marginesu [ $\text{cm}^2$ ] (stosunek wielkości opatrunku do wielkości rany)		
	Margines – 2 cm (analiza podstawowa)	Margines – 1 cm (scenariusz Z-1)	Margines – 3 cm (scenariusz Z-2)
1	26,3 (2630%)	9,8 (979%)	50,8 (5081%)
2	31,3 (1566%)	12,9 (646%)	57,7 (2885%)
5	42,6 (851%)	20,5 (409%)	72,6 (1453%)
10	57,3 (573%)	31,0 (310%)	91,6 (916%)
15	70,1 (467%)	40,6 (271%)	107,5 (717%)
20	81,8 (409%)	49,6 (248%)	122,0 (610%)
30	103,6 (345%)	66,9 (223%)	148,4 (495%)

Powierzchnia rany [cm <sup>2</sup> ]	Powierzchnia opatrunku w zależności od marginesu [cm <sup>2</sup> ] (stosunek wielkości opatrunku do wielkości rany)		
	Margines – 2 cm (analiza podstawowa)	Margines – 1 cm (scenariusz Z-1)	Margines – 3 cm (scenariusz Z-2)
40	124,0 (310%)	83,5 (209%)	172,6 (431%)
50	143,5 (287%)	99,6 (199%)	195,4 (391%)
100	233,6 (234%)	176,5 (176%)	298,7 (299%)

Szacowana wielkość opatrunku dla małych ran może być mniejsza niż najmniejszy dostępny opatrunek (5x5 cm, 25 cm<sup>2</sup>), jednak w analizie nie uwzględniono minimalnej wielkości opatrunku, zakładając, że opatrunki mogą być dowolnie dzielone.

Szacując koszt jednostkowy opatrunków nie uwzględniono opatrunków w postaci żelu, ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie kosztu przypadającego na jednostkę powierzchni opatrunku. Biorąc pod uwagę stosunkowo niewielką sprzedaż wspomnianych opatrunków (<4% ogółu sprzedanych opakowań opatrunków refundowanych), przyjęte założenie pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

Granulox powinien być stosowany w połączeniu z opatrunkami gazo- i paroprzepuszczalnymi, i tym samym nie powinien być stosowany wraz z opatrunkami okluzyjnymi (w tym hydrokoloidowymi). W związku z powyższym na potrzeby analizy w ramieniu THS wspomniane opatrunki nie zostały uwzględnione w kalkulacji średniego kosztu opatrunków.

W oparciu o wyniki badania ankietowego przyjęto, że [ ] opatrunków stosowanych przez pacjentów leczonych w ramach NFZ stanowią opatrunki nierefundowane (kupowane potencjalnie ze względu na brak refundacji opatrunków zalecanych przez specjalistów prowadzących leczenie ran). Ze względu na brak możliwości wiarygodnego oszacowania kosztów opatrunków nierefundowanych w rozważanej grupie pacjentów, na potrzeby analizy przyjęto, że koszt tych opatrunków dla pacjenta (NFZ nie ponosi żadnego kosztu) odpowiada łącznemu kosztowi NFZ i pacjentów dla opatrunków refundowanych uwzględnionych w analizie. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusze, w których [ ] i [ ] opatrunków stosowanych przez pacjentów to opatrunki nierefundowane (scenariusze odpowiednio K-1 i K-2, istotne wyłącznie z perspektywy NFZ). Ponadto uwzględniono scenariusze zakładające o 20% niższe i o 20% wyższe koszty opatrunków niż w analizie podstawowej (scenariusze odpowiednio K-3 i K-4).

**Tabela 10.**  
Koszt 1 cm<sup>2</sup> opatrunku - dane uwzględnione w analizie podstawowej

Sposób finansowania opatrunków	Odsetek opatrunków	THS			Brak THS		
		NFZ	Pacjent	NFZ + Pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ + Pacjent
Opatrunki refundowane	[ ]	0,10 zł	0,07 zł	0,17 zł	0,08 zł	0,06 zł	0,14 zł

Sposób finansowania opatrunków	Odsetek opatrunków	THS			Brak THS		
		NFZ	Pacjent	NFZ + Pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ + Pacjent
Opatrunki nierefundowane	■	0,00 zł	0,17 zł	0,17 zł	0,00 zł	0,14 zł	0,14 zł
■	■	■	■	■	■	■	■

W części przypadków zaopatrzenie rany może wymagać zastosowania opatrunku wtórnego. Koszty opatrunków wtórnych nie zostały jednak uwzględnione w analizie ze względu na brak możliwości określenia częstości ich stosowania oraz kosztu jednostkowego (stosowane mogą być zarówno opatrunki refundowane w ramach odpowiednich grup limitowych, jak również gaza czy bandaże, których koszt jest znikomy). Założenie może prowadzić do niedoszacowania oszczędności wynikających ze skrócenia czasu leczenia rany w przypadku zastosowania THS i tym samym ma charakter konserwatywny.

### 3.4.3. Wymiana opatrunków

Zgodnie z wynikami badania ankietowego wymiana opatrunku (kontaktowego) w ■ przypadków przeprowadzana jest samodzielnie przez pacjenta. W przypadku wymiany opatrunku w warunkach ambulatoryjnych w ■ przypadków wymianie towarzyszy oczyszczenie rany. W oparciu o powyższe dane na potrzeby analizy podstawowej oszacowano średni koszt przypadający na wymianę opatrunku. Nie uwzględniono potencjalnie wyższego kosztu wymiany opatrunków u pacjentów z owrzodzeniami w przebiegu stopy cukrzycowej (świadczenie Z106). Biorąc pod uwagę zakładaną w analizie redukcję czasu leczenia rany (i tym samym liczby wymian opatrunku) w ramieniu THS, przyjęte założenie ma charakter konserwatywny. Ponadto założono równomierny podział wymian opatrunku w warunkach ambulatoryjnych bez oczyszczenia rany pomiędzy świadczenia Z25 i PZ25 (świadczenia odpowiednio specjalistyczne i pielęgniarskie).

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym koszt wymiany opatrunku wyznaczony został na podstawie danych z analizy ekonomicznej dla Dibucell [28] (scenariusz K-5).

W poniższej tabeli zestawiono założenia analizy w zakresie kosztów jednostkowych poszczególnych świadczeń i częstości ich stosowania oraz oszacowany średni koszt wymiany opatrunku.

Wycenę świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 129/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającym zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [37].

**Tabela 11.**  
**Koszt wymiany opatrunku – dane uwzględnione w analizie**

Zakres świadczenia	Kod świadczenia	Kod grupy / Nazwa świadczenia	Wartość świadczenia	Odsetek wymian opatrunku	
				Badanie ankietowe	Analiza ekonomiczna dla Dibucell
Wizyta	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44 zł		20%
Oczyszczenie, wycięcie i usunięcie tkanki	5.31.00.0000031	Z31	46 zł	■	60%
	5.31.00.000 0106	Z106 <sup>a, b</sup>	76 zł		
	5.35.00.000 0106	PZ106 <sup>a, b</sup>	46 zł		
Założenie opatrunku na ranę	5.31.00.000 0025	Z25	11 zł	■	
	5.35.00.000 0025	PZ25 <sup>b</sup>	9 zł	■	
<b>Wymiana opatrunku przez pacjenta</b>			0 zł	■	20%
<b>Średni koszt wymiany opatrunku</b>				■	<b>36,40 zł</b>

a) świadczenie dotyczy szczególnej grupy pacjentów z cukrzycą

b) dotyczy porad pielęgniarskich lub położnej realizowanych w ramach zakresu skojarzonego

Podobnie jak w przypadku kosztów opatrunków wtórnych, w analizie nie uwzględniono potencjalnych kosztów wymiany opatrunków wtórnych, zakładając, że są one wymieniane samodzielnie przez pacjenta. Założenie może prowadzić do niedoszacowania oszczędności wynikających ze skrócenia czasu leczenia rany w przypadku zastosowania THS i tym samym ma charakter konserwatywny.

Częstość wymiany opatrunków kontaktowych ustalono na podstawie wyników badania ankietowego (■) oraz badań klinicznych stanowiących źródło danych o efektywności porównywanych interwencji (wymiana 2 razy w tygodniu, tj. średnio co 3,5 dni). W analizie podstawowej przyjęto, że opatrunki wymieniane są co 3 dni (średnio 2,33 razy w tygodniu), natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusze, w których wymiana opatrunków następuje co 2 dni (średnio 3,5 razy w tygodniu, scenariusz Z-3) oraz co 4 dni (średnio 1,75 razy w tygodniu, scenariusz Z-4).

Ponadto, wychodząc na przeciw oczekiwaniom AOTMiT wyrażonym w piśmie dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, analiza wrażliwości została uzupełniona o skrajnie konserwatywny scenariusz zakładający codzienną wymianę opatrunku w ramieniu Granulox (7 razy w tygodniu, scenariusz Z-5) oraz scenariusz zakładający wymianę opatrunków co 7 dni w ramieniu komparatora (1 raz w tygodniu, scenariusz Z-6).

Założono, że przy każdej wymianie opatrunku kontaktowego stosowany jest THS.

#### 3.4.4. Dodatkowe świadczenia

■  
■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 4. Charakterystyka modelu

### 4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz w formie analizy porównawczej kosztów, z uwzględnieniem wpływu stosowanych interwencji na zużycie zasobów.
- Uwzględniono efektywność porównywanych terapii – THS i Brak THS (SoC bez THS) –w zakresie zmian powierzchni ran oraz przeżycia ran.
  - Dane z badań z praktyki klinicznej z okresu 26-28 tygodni (Hunt 2016 [22], Hunt 2017 [23], Hunt 2018 [24]) ekstrapolowano z wykorzystaniem krzywych parametrycznych dopasowanych do danych z badań.
- Horyzont czasowy analizy wynosi 2 lata.
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz NFZ i pacjentów.
- Uwzględniono koszty opatrunków i ich wymiany. W ramieniu THS uwzględniono ponadto koszty wyrobu medycznego Granulox®.
- Częstość wymiany opatrunków oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów oraz badań klinicznych uwzględnionych w szacowaniu efektywności porównywanych terapii.
- Uwzględniono *wastage* THS na poziomie:
  - pojedynczej aplikacji (powierzchnia rany potencjalnie niebędąca wielokrotnością powierzchni pokrytej przy jednorazowym rozpyleniu THS),
  - na poziomie całego opakowania (potencjalne zakończenie leczenia rany i brak kolejnych ran u pacjenta w przypadku zużycia niepełnego opakowania THS).
- Uwzględniono 2 stany zdrowia: „aktywna rana”, „wyleczona rana”, do których przypisano użyteczności określone w oparciu o wyniki badania Siersma 2017.

### 4.2. Zasada działania

Niniejszą analizę oparto na modelu, w którym wyróżniono następujące stany:

- aktywna rana – jest to stan początkowy w modelu,
- wyleczona rana.

W pierwszym tygodniu analizy pacjentom w obu ramionach zostaje przypisany stan „aktywna rana”. W kolejnych tygodniach analizy, zgodnie z przyjętymi założeniami, dochodzi do zmian powierzchni ran oraz odsetka ran, które uległy wygojeniu. Na podstawie wspomnianych danych pacjentom w obu ramionach analizy naliczane zostają koszty opatrunków, ich wymiany oraz THS (wyłącznie w ramieniu THS).

### 4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy**

Arkusz	Charakterystyka
<b>Opis</b>	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
<b>Ustawienia</b>	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
<b>Dane</b>	Zestawienie danych o efektywności, zużyciu zasobów i kosztach analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
<b>THS/SoC_Hunt_2016/17/18_pow</b>	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej analizowanych interwencji w zakresie zmian powierzchni ran wraz z ekstrapolacją.
<b>THS/SoC_Hunt_2016/17/18_wygoj</b>	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej analizowanych interwencji w zakresie odsetka ran niewygojonych wraz z ekstrapolacją.
<b>Refundacja opatrunków</b>	Arkusz zawierający dane dotyczące warunków refundacji opatrunków, ich cen i wielkości sprzedaży oraz oszacowania średnich cen jednostkowych opatrunków.
<b>Parametry</b>	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Ustawienia”.
<b>Obliczenia</b>	Zestawienie danych kosztowych wykorzystanych w analizie.
<b>Wyniki CUA</b>	Zestawienie wyników analizy ekonomicznej.
<b>Wyniki BIA</b>	Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet

## 5. Wyniki

### 5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

This table is redacted with black bars. It appears to be a summary table with four columns. The first row is a header, followed by two rows of data. Below these are two more rows of data, and finally a summary row with a grey background. The redaction covers all text within the table cells.

### 5.2. Wyniki ekonomiczne z perspektywy NFZ

This table is redacted with black bars. It is a larger table with four columns and multiple rows. The first row is a header, followed by several rows of data. The table concludes with a summary row that has a grey background. The redaction covers all text within the table cells.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



### 5.3. Wyniki ekonomiczne z perspektywy NFZ + pacjent

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

## 6. Analiza wrażliwości

### 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Poniżej zestawiono scenariusze jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

**Tabela 18.**  
**Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości**

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie	Parametr w pliku obliczeniowym
H	Horyzont czasowy (104 tygodnie)	26 tygodni, tj. horyzont badań stanowiących źródło danych o efektywności	Rozdz. 2.5	Arkusz Ustawienia Komórka E17
D	Dyskontowanie (0% koszty, 0% efekty zdrowotne)	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	Rozdz. 2.8	Arkusz Ustawienia Komórki E13, F13
Ch-1	Średnia początkowa powierzchnia rany (25,0 cm <sup>2</sup> – na podstawie badań ██████████)	Minimalna średnia powierzchnia rany na podstawie badań	Rozdz. 3.1	Arkusz Ustawienia Komórka E21 (Dane do AW na arkuszu Dane D17, E17)
Ch-2		Maksymalna średnia powierzchnia rany na podstawie badań		
Ch-3	Maksymalna powierzchnia rany w przebiegu leczenia (10-krotność powierzchni wyjściowej)	2-krotność powierzchni wyjściowej	Rozdz. 3.1	Arkusz Ustawienia Komórka E25
Ch-4		20-krotność powierzchni wyjściowej		
E-1	Ekstrapolacja efektywności poza horyzont badań (wariant podstawowy)	Wariant maksymalny różnicy między interwencjami	Rozdz. 3.2	Arkusz Ustawienia Komórki E29, E31
E-2		Wariant minimalny różnicy między interwencjami		
E-3	Źródło danych dotyczących efektywności (średnia z badań Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018)	Hunt 2016	Rozdz. 3.2	Arkusz Ustawienia Komórka E27
E-4		Hunt 2017		
E-5		Hunt 2018		
U-1	Użyteczności stanów zdrowia (Wzrost użyteczności po wygojeniu rany – 0,077)	Wariant minimalny (nadwyżka poprawy użyteczności względem niewyleczonych – 0,070)	Rozdz. 3.3	Arkusz Ustawienia Komórka E72
U-2		Wariant maksymalny (nadwyżka poprawy użyteczności względem niewyleczonych – 0,084)		
Z-1	Margines opatrunku (2 cm)	1 cm	Rozdz. 3.4.2	Arkusz Ustawienia Komórka E50
Z-2		3 cm		
Z-3	Liczba zmian opatrunków w tygodniu (2,33 – co 3 dni)	3,5 – co 2 dni	Rozdz. 3.4.3	Arkusz Ustawienia Komórki E59, F59
Z-4		1,75 – co 4 dni		
Z-5		SoC: 2,33 – co 3 dni THS: 7 – codziennie		
Z-6		SoC: 1 – co 7 dni THS: 2,33 – co 3 dni		

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie	Parametr w pliku obliczeniowym
<b>K-1</b>	Udział opatrunków nierefundowanych (■%)	■%	Rozdz. 3.4.2	Arkusz Ustawienia Komórka E35
<b>K-2</b>		■%		
<b>K-3</b>	Koszt 1 cm <sup>2</sup> opatrunku (wartość średnia dla wszystkich opatrunków <sup>a</sup> )	Wariant minimalny (średnia -20%)	Rozdz. 3.4.2	Arkusz Ustawienia Komórka E37
<b>K-4</b>		Wariant maksymalny (średnia +20%)		
<b>K-5</b>	Średni koszt wymiany opatrunku (■)	36 zł – na podstawie danych z analizy ekonomicznej dla opatrunku Dibucell	Rozdz. 3.4.3	Arkusz Ustawienia Komórka E52
<b>W-1</b>	Średni <i>wastage</i> podczas aplikacji Granulox (odpowiadający zużyciu na 3 cm <sup>2</sup> )	Brak <i>wastage</i>		Arkusz Ustawienia Komórka E61
<b>W-2</b>		Odpowiadający zużyciu na 6 cm <sup>2</sup>		
<b>W-3</b>	Odsetek pacjentów nawracających, u których występuje <i>wastage</i> Granulox na poziomie opakowań (■%)	0%	Rozdz. 3.4.1	Arkusz Ustawienia Komórka E63
<b>W-4</b>		100%		

a) z wyłączeniem opatrunków okluzyjnych w ramieniu THS

## 6.2. Wyniki analizy wrażliwości

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







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted Header]												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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



	Granulox®	Granulox®	Granulox®	Granulox®	Granulox®	Granulox®	Granulox®	Granulox®	Granulox®	Granulox®	Granulox®	Granulox®



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

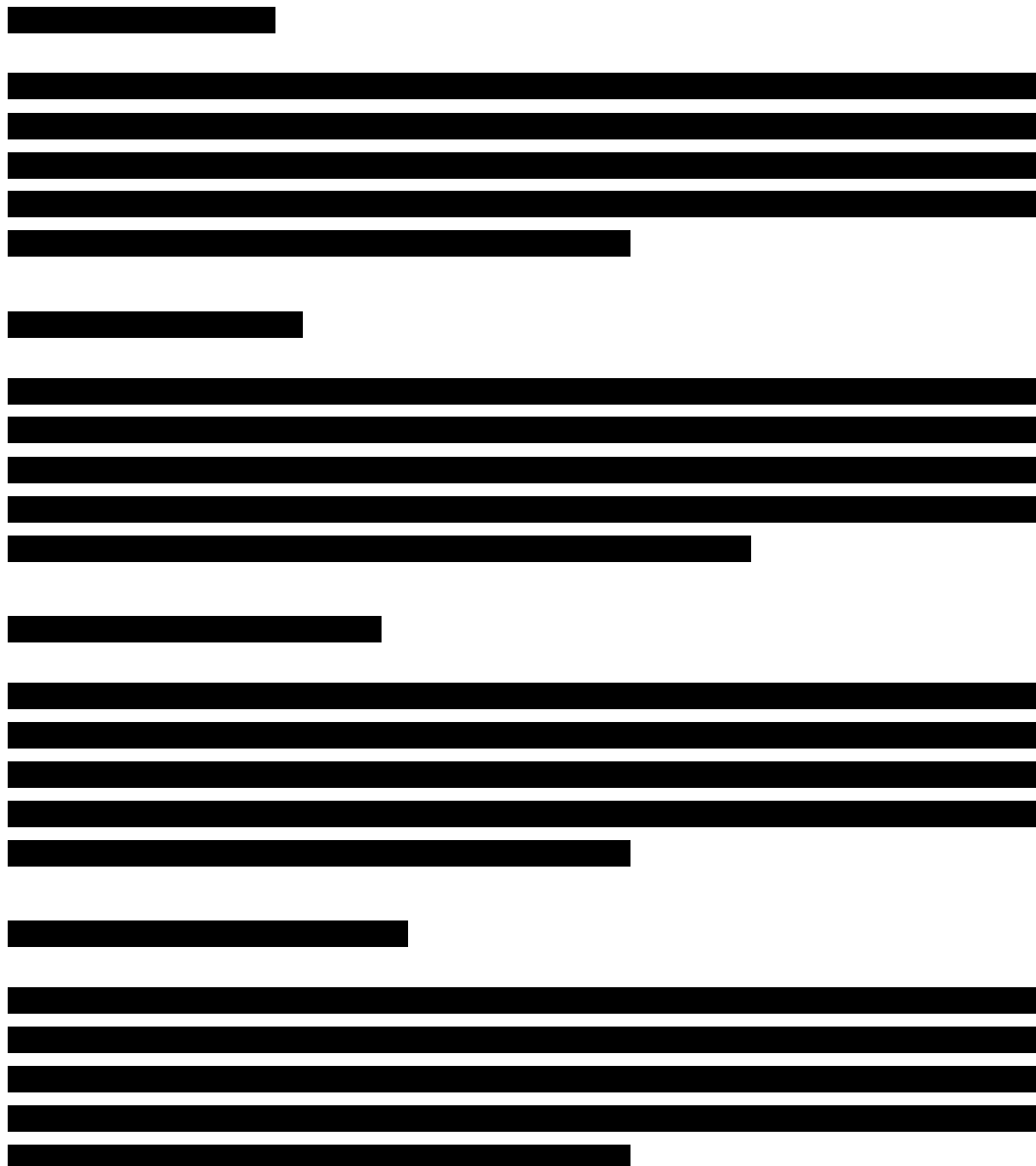
[Redacted text block]





### 6.3. Analiza progowa ze względu na horyzont czasowy

W niniejszym rozdziale przedstawiono w formie graficznej wyniki analizy w zakresie całkowitych kosztów inkrementalnych i ICUR w zależności od uwzględnionego horyzontu czasowego w zakresie od 26 tygodni (okres obserwacji w badaniach) do 260 tygodni (5 lat).



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



## 7. Walidacja

### 7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 7.2. Walidacja konwergencji

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono cztery analizy ekonomiczne (patrz rozdz. A.4). We wszystkich analizach stosowanie preparatu Granulox® związane było ze skróceniem czasu leczenia rany oraz ze zmniejszeniem kosztów opatrunków i opieki medycznej. W jedynej odnalezionej analizie kosztów-użyteczności (Bojke 2019 [33]) wykazano dominację THS względem komparatora – w rocznym horyzoncie czasowym różnica w QALY między analizowanymi interwencjami wynosiła 0,017 na korzyść THS. [REDACTED]

### 7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Niniejszą analizę przeprowadzono w oparciu o dane kliniczne pochodzące z badań rzeczywistej praktyki klinicznej. W modelowaniu uwzględniono bezpośrednie dane z badań w horyzoncie czasowym obejmującym ich okres obserwacji, zaś ekstrapolacji wyników badań poza okres obserwacji dokonano przy uwzględnieniu ogólnie przyjętych metod statystycznych. Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających efektywność analizowanych interwencji w dłuższym okresie obserwacji i w konsekwencji nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu.

## 8. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 9. Ograniczenia

- Analizę przeprowadzono na podstawie analizy klinicznej. W związku z tym ograniczenia analizy klinicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Uwzględniono dane z badań klinicznych obejmujących 26-28-tygodniowy okres obserwacji. Nie wszystkie rany objęte leczeniem w badaniach uległy wygojeniu w tym okresie. W związku z tym przeprowadzono ich ekstrapolację, która obarczona jest niepewnością. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Modelowano niezależnie odsetek ran wygojonych i zmianę powierzchni ran (z uwzględnieniem ran wygojonych), wprowadzając parametr techniczny ograniczający możliwość uzyskania nierealnych rozmiarów ran aktywnych. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla wspomnianego parametru.
- Uwzględniona wielkość i zużycie opatrunków, a w konsekwencji ich koszty, charakteryzują się niepewnością ze względu na szereg czynników uniemożliwiających jednoznaczne określenie zużycia zasobów w tym zakresie. Do czynników tych należy wielkość rany, kształt rany, możliwość dzielenia opatrunku lub brak tej możliwości, jak również fakt stosowania różnych typów opatrunków na różnych etapach gojenia rany. Przeprowadzono analizę wrażliwości we wspomnianym zakresie.

## 10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności wyrobu medycznego Granulox® w terapii uzupełniającej standardowe postępowanie w leczeniu ran przewlekłych względem postępowania standardowego bez dodanej terapii produktem Granulox®.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej wykazano, że Granulox® jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną, pozwalającą na skrócenie czasu leczenia ran przewlekłych. Efektywność produktu Granulox® oceniona została zarówno w ramach randomizowanych badań klinicznych, jak i w ramach badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Również wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne wskazują na wyższą skuteczność terapeutyczną produktu Granulox® względem postępowania standardowego. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych bezspornie udowadniają również niższe koszty opieki medycznej (koszty opatrunków i świadczeń opieki zdrowotnej) u pacjentów stosujących Granulox® w porównaniu do pacjentów stosujących wyłącznie postępowanie standardowe.

Głównym czynnikiem determinującym koszty leczenia ran przewlekłych jest czas do wyleczenia rany i procentowe zmniejszenie powierzchni rany. W przypadku stosowania THS dochodzi do znaczącego skrócenia czasu do wygojenia rany, jak również do szybszego zmniejszania powierzchni rany. Badania kliniczne wskazujące na opisane efekty zdrowotne przeprowadzone były w czasie obserwacji wynoszącym 24-26 tygodni. W tym czasie u większości pacjentów (74%-94%) stosujących THS doszło do wygojenia rany. Podobnego efektu nie zaobserwowano u pacjentów stosujących leczenie standardowe bez THS (40%-66% wygojonych ran). W analizie ekonomicznej przeprowadzonej w warunkach polskich nie uzyskano zmniejszenia kosztów związanych z zastosowaniem THS. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podkreślenia wymaga fakt, iż oprócz wymiernych efektów związanych z czasem gojenia ran, stosowanie THS może przyczynić się do zwiększenia satysfakcji pacjentów z otrzymywanego leczenia – z jednej strony, mniejszy czas do wygojenia rany poprawia sytuację zdrowotną pacjentów, z drugiej zaś, szybsze zmniejszanie powierzchni rany może prowadzić również do zwiększenia jakości życia pacjentów. W odnalezionych badaniach klinicznych redukcja nasilenia bólu była wyższa u pacjentów stosujących Granulox® w porównaniu do postępowania standardowego. Opisane efekty w sposób

pośredni przekładają się na jakość życia związaną ze zdrowiem. [REDACTED]

Największa niepewność w analizie związana jest z ekstrapolacją danych dotyczących efektywności poza okres obserwacji w badaniach klinicznych (26-28 tygodni), szczególnie w przypadku terapii standardowej bez THS, dla której odpowiednie dane są mniej dojrzałe niż w przypadku THS. [REDACTED]

Na niepewność wyników przeprowadzonej analizy wpływają również założenia dotyczące kosztów opatrunków stosowanych w ramach postępowania standardowego. Koszty opatrunków określono w oparciu o wartość sprzedaży opatrunków refundowanych w ramach NFZ. Należy podkreślić, że wielkość zużycia opatrunków na jedną wymianę jest parametrem wysoce zindywidualizowanym – pod uwagę brana jest wielkość rany, kształt rany, możliwość dzielenia opatrunku lub brak takiej możliwości. Dodatkowo różne typy opatrunków stosowane są na różnych etapach gojenia rany. Wszelkie założenia w tym zakresie, jakkolwiek niezbędne do wyznaczenia średnich kosztów opatrunków, związane są z mniejszą lub większą niepewnością.

## 11. Bibliografia

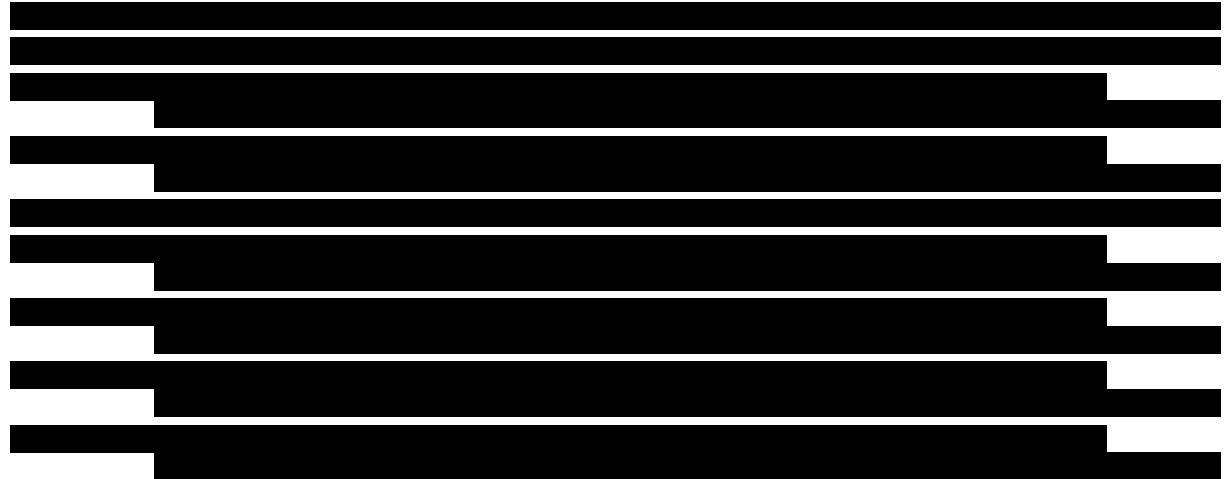
1. Krasowski G. Leczenie ran przewlekłych – cz. I: Definicja, etiologia, epidemiologia, fizjologia i patofizjologia gojenia się ran [materiał archiwalny]. Dostęp: [https://www.mp.pl/zakrzepica/wytyczneartykuly/artykuly\\_przekladowe/88117,leczenie-ran-przewleklych-cz-i-definicja-etologia-epidemiologia-fizjologia-i-patofizjologia-gojenia-sie-ran](https://www.mp.pl/zakrzepica/wytyczneartykuly/artykuly_przekladowe/88117,leczenie-ran-przewleklych-cz-i-definicja-etologia-epidemiologia-fizjologia-i-patofizjologia-gojenia-sie-ran) (20.5.2021).
2. Szewczyk M, Jawień A. (2005) Wybrane aspekty zachowawczego leczenia owrzodzeń żylnych. Część II: Oczyszczanie rany. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 22(4):206–2012.
3. Ples M, Glik J, Misiuga M. (2016) Rany przewlekłe i ich leczenie. Substytuty skóry i przeszczepy allogeniczne. *JOTSRR* 1(38):48–56.
4. Grata-Borkowska U, Bujanowska-Fedak M, Markiewicz K. (2016) Leczenie ran przewlekłych w warunkach ambulatoryjnych. *Lekarz POZ* 4:342–348.
5. Rybak Z, Franks PJ, Krasowski G, Kalemba J, Glinka M. (2012) Strategy for the treatment of chronic leg wounds: a new model in Poland. *Int Angiol* 31(6):550–556.
6. Simka M. (2021) Leczenie trudno gojących się ran. *Chirurgia po Dyplomie* 3:.
7. Leczenie ran przewlekłych. Dostęp: <https://partnerwleczeniuuran.pl/> (20.5.2021).
8. Harries RL, Bosanquet DC, Harding KG. (2016) Wound bed preparation: TIME for an update. *International Wound Journal* 13(S3):8–14.
9. Armstrong DG, Meyr A. (2021) Basic principles of wound management. *UpToDate*.
10. Gańczyk Monika, Van Damme-Ostapowicz Katarzyna. Fizjoterapia w trudno gojących się ranach. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 2 (47)(2016):.
11. Evans K., Kim PJ. Overview of treatment of chronic wounds - UpToDate. *UpToDate* 2021:.
12. Marston W, Tang J, Kirsner RS, Ennis W. (2016) Wound Healing Society 2015 update on guidelines for venous ulcers. *Wound Repair Regen* 24(1):136–144.
13. Dissemond J, Kröger K, Storck M, Risse A, Engels P. (2015) Topical oxygen wound therapies for chronic wounds: a review. *J Wound Care* 24(2):53–54, 56–60, 62–63.
14. ██████████ (2021) Analiza problemu decyzyjnego. Granulox® - hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych. HTA Consulting.
15. Weber B. (2017) Granulox - instructions for use. Dostęp: <https://www.molnlycke.pl/SysSiteAssets/master-and-local-markets/documents/master/wound-care-documents/ifu/ifu-granulox.pdf>.
16. Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych. Ulotka preparatu Granulox. Molnlycke Dostęp: <https://www.molnlycke.pl/contentassets/31645c8efdd54f01aac8b67d8d91c83f/ulotka-granulox.pdf>.
17. Badanie ankietowe dotyczące leczenia ran przewlekłych w warunkach polskich. Dane poufne. Badanie własne Dostęp: K.
18. Badanie ankietowe dotyczące leczenia ran przewlekłych w warunkach polskich. Kwestionariusz. Badanie własne.
19. ██████████ (2021) Analiza kliniczna. Granulox® - hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych. HTA Consulting.
20. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (25.5.2021).
21. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. AOTMiT Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologiei-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> (5.11.2021).
22. Hunt SD, Elg F. (2016) Clinical effectiveness of hemoglobin spray (Granulox®) as adjunctive therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Diabet Foot Ankle* 7:33101.
23. Hunt S, Elg F. (2017) The clinical effectiveness of haemoglobin spray as adjunctive therapy in the treatment of chronic wounds. *J Wound Care* 26(9):558–568.

24. Hunt SD, Elg F, Percival SL. (2018) Assessment of clinical effectiveness of haemoglobin spray as adjunctive therapy in the treatment of sloughy wounds. *J Wound Care* 27(4):210–219.
25. Leon Jonker, Danielle Smith, Sarah Thornthwaite, Emma Mark, Carol Gunn, Stacey Fisher. A pragmatic, single-centre, prospective, randomised controlled trial of adjunct topical haemoglobin-mediated Granulox topical oxygen therapy twice weekly for foot ulcers – results of the HAWS study. *Manuskrypt pozyskany od autorów badania*.
26. (2021) Pubmed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
27. Olsson M, Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, Car J. (2019) The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review: The burden of chronic wounds. *Wound Rep and Reg* 27(1):114–125.
28. Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania biodegradowalnego, aktywnego opatrunku Dibucell Active® we leczeniu przewlekłych owrzodzeń. Analiza ekonomiczna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/185/AW/185%20AW%20OT%204330%2016%2020%20Dibucell%20AE%202020.10.23.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/185/AW/185%20AW%20OT%204330%2016%2020%20Dibucell%20AE%202020.10.23.pdf).
29. Siersma V, Thorsen H, Holstein PE, Kars M, Apelqvist J, Jude EB, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Jirkovská A, Mauricio D, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, i in. (2017) Diabetic complications do not hamper improvement of health-related quality of life over the course of treatment of diabetic foot ulcers - the Eurodiale study. *J Diabetes Complications* 31(7):1145–1151.
30. Cheng Q, Kularatna S, Lee XJ, Graves N, Pacella RE. (2019) Comparison of EQ-5D-5L and SPVU-5D for measuring quality of life in patients with venous leg ulcers in an Australian setting. *Qual Life Res* 28(7):1903–1911.
31. Iglesias CP, Birks Y, Nelson EA, Scanlon E, Cullum NA. (2005) Quality of life of people with venous leg ulcers: a comparison of the discriminative and responsive characteristics of two generic and a disease specific instruments. *Qual Life Res* 14(7):1705–1718.
32. Bagust A, Beale S. (2005) Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ* 14(3):217–230.
33. Bojke C, Chadwick P, Gutacker N, Hunt S. (2019) Economic Evaluation of a Treatment for Non-Healing Wounds with Observational Data – an example of a topical haemoglobin spray for the treatment of Diabetic Foot Ulcers. Leeds: University of Leeds, Leeds Institute of Health Science Dostęp: [https://medicinehealth.leeds.ac.uk/download/downloads/id/402/wp19-01\\_-\\_b\\_bojke\\_et\\_al\\_b\\_-\\_economic\\_evaluation\\_of\\_a\\_treatment\\_for\\_non-healing\\_wounds\\_with\\_observational\\_data\\_%E2%80%93\\_an\\_example\\_of\\_a\\_topical\\_haemoglobin\\_spray\\_for\\_the\\_treatment.pdf](https://medicinehealth.leeds.ac.uk/download/downloads/id/402/wp19-01_-_b_bojke_et_al_b_-_economic_evaluation_of_a_treatment_for_non-healing_wounds_with_observational_data_%E2%80%93_an_example_of_a_topical_haemoglobin_spray_for_the_treatment.pdf).
34. ██████████ (2021) Analiza wpływu na budżet. Granulox® - hemoglobina w areozolu do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych. HTA Consulting.
35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Minister Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (28.10.2021).
36. ikarpro.pl. HTAC Dostęp: [www.ikarpro.pl](http://www.ikarpro.pl).
37. Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html> (8.10.2021).
38. (2020) AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (12.2.2020).
39. Elg F, Bothma G. (2019) Cost-effectiveness of adjunct haemoglobin spray in the treatment of hard-to-heal wounds in a UK NHS primary care setting. *J Wound Care* 28(12):844–849.
40. Brüggjenjürgen B, Hunt SD, Eberlein T. (2018) Wundversorgung des diabetischen Fuß-Ulkus (DFU) – Inkrementelle Kostenanalyse der mit einem Hämoglobinspray erweiterten Therapie der diabetisch-neuropathischen Fußläsion in Deutschland. *Gesundh ökon Qual manag* 23(06):320–327.
41. Eiff W von. (2013) Health economic Evaluation. The economic efficiency of Granulox. Centre for Hospital Management Westphalian Wilhelms University of Münster.



## 12. Spis tabel i rysunków

### Spis tabel

Tabela 1.	Elementy opieki nad owrzodzeniem przewlekłym – strategia TIME [8] .....	12
Tabela 2.	Charakterystyka pacjentów w zakresie początkowej powierzchni ran – dane z badań nRCT .....	22
Tabela 3.	Charakterystyka pacjentów w zakresie początkowej powierzchni ran – dane z ankiety .....	23
Tabela 4.	Charakterystyka początkowa pacjentów – średnia początkowa powierzchnia rany .....	23
Tabela 5.	Ekstrapolacja efektywności – podsumowanie założeń analizy .....	32
Tabela 6.	Dane dotyczące użyteczności EQ-5D z badania Siersma 2017 .....	33
Tabela 7.	Użyteczności stanów zdrowia – dane uwzględnione w analizie .....	34
Tabela 8.	Cena wyrobu medycznego Granulox® 12 ml .....	34
Tabela 9.	Wielkość opatrunków w zależności od wielkości ran – dane poglądowe .....	36
Tabela 10.	Koszt 1 cm <sup>2</sup> opatrunku - dane uwzględnione w analizie podstawowej .....	37
Tabela 11.	Koszt wymiany opatrunku – dane uwzględnione w analizie .....	39
Tabela 12.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy .....	43
Tabela 13.	Wyniki oceny klinicznej THS vs Brak THS .....	44
		
Tabela 23.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku .....	75
Tabela 24.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed .....	78
Tabela 25.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, SuRe Info, CRD) .....	79
Tabela 26.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z ranami przewlekłymi w bazie PubMed .....	80
Tabela 27.	Zmiana powierzchni rany – dane z badań .....	81
Tabela 28.	Odsetek ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu – dane z badań .....	82
Tabela 29.	Krzywe parametryczne uwzględnione w analizie (w prognozie poza okres badań) .....	83
Tabela 30.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badań Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018 – SOC bez THS .....	83
Tabela 31.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badań Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018 – THS .....	84
Tabela 32.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	92

## Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji publikacji dotyczących analiz ekonomicznych .....	80
Rysunek 2. Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów .....	81

## Spis wykresów

Wykres 1	Efektywność leczenia – dane z badania Hunt 2016 .....	26
Wykres 2	Efektywność leczenia – dane z badania Hunt 2017 .....	27
Wykres 3	Efektywność leczenia – dane z badania Hunt 2018 .....	28
Wykres 4	Efektywność leczenia – dane uwzględnione w analizie podstawowej .....	28
Wykres 5	Efektywność leczenia – maksymalna różnica pomiędzy THS i brakiem THS (scenariusz E-1) .....	30
Wykres 6.	Efektywność leczenia – minimalna różnica pomiędzy THS i brakiem THS (scenariusz E-2) .....	31
<b>[Redacted Content]</b>		
<b>[Redacted Content]</b>		
<b>[Redacted Content]</b>		
<b>[Redacted Content]</b>		
<b>[Redacted Content]</b>		
<b>[Redacted Content]</b>		
<b>[Redacted Content]</b>		
<b>[Redacted Content]</b>		
<b>[Redacted Content]</b>		
<b>[Redacted Content]</b>		
<b>[Redacted Content]</b>		
Wykres 15	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2016 – średnia powierzchnia rany – brak THS .....	85
Wykres 16	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2016 – odsetek ran, które nie uległy wygojeniu – brak THS .....	85
Wykres 17	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2017 – średnia powierzchnia rany – brak THS .....	86
Wykres 18	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2017 – odsetek ran, które nie uległy wygojeniu – brak THS .....	86
Wykres 19	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2018 – średnia powierzchnia rany – brak THS .....	87
Wykres 20	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2018 – odsetek ran, które nie uległy wygojeniu – brak THS .....	87
Wykres 21	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2016 – średnia powierzchnia rany – THS .....	88
Wykres 22	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2016 – odsetek ran, które nie uległy wygojeniu – THS .....	88
Wykres 23	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2017 – średnia powierzchnia rany – THS .....	89
Wykres 24	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2017 – odsetek ran, które nie uległy wygojeniu – THS .....	89
Wykres 25	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2018 – średnia powierzchnia rany – THS .....	90
Wykres 26	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2018 – odsetek ran, które nie uległy wygojeniu – THS .....	90

## 13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

**Tabela 23.**

**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku**

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.4
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 5
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 5

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 5.5</b>	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> <li>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ol> <p style="text-align: right;">Nie dotyczy</p>
<b>§ 5.6</b>	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</li> <li>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</li> <li>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ol> <p style="text-align: right;">Nie dotyczy</p>
<b>§ 5.7</b>	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p style="text-align: right;">Nie dotyczy</p>
<b>§ 5.8</b>	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p style="text-align: right;">Nie dotyczy</p>
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 6</p>
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.4, 5</p>
<b>§ 5.11</b>	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.5</p>
<b>§ 5.12</b>	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. A.1</p>

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

## Aneks A.

### A.1. Strategie wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania wyrobu medycznego Granulox® u pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami przeszukano bazę danych PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), oraz strony internetowe wybranych agencji HTA:

- AOTMiT (<https://www.aotm.gov.pl/>),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, <https://www.cadth.ca/>),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*, <http://www.has-sante.fr/>),
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; <https://www.ispor.org/>),
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*; <https://www.nice.org.uk/>),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*; <https://www.scottishmedicines.org.uk/>),
- SuRe Info (*Summarized Research in Information Retrieval for HTA*; <https://vortal.htai.org/>),
- CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*; <https://www.york.ac.uk/crd/>).

Przeszukanie zostało przeprowadzone 4 maja 2021 roku. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 24.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	Wound AND injuries [MESH]	928 649
#2	Wound* OR ulcer* OR diabetic foot OR skin barrier recovery OR healing	776 042
#3	#1 OR #2"	1 492 142
#4	(topical hemoglobin) OR (topical haemoglobin) OR (topical oxygen therapy) OR Granulox OR (hemoglobin spray) OR (haemoglobin spray)	1 747
#5	#3 AND #4	554
#6	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model	5 260 599
#7	#5 AND #6	119
<b>Data przeszukania: 4 maja 2021</b>		

Tabela 25.

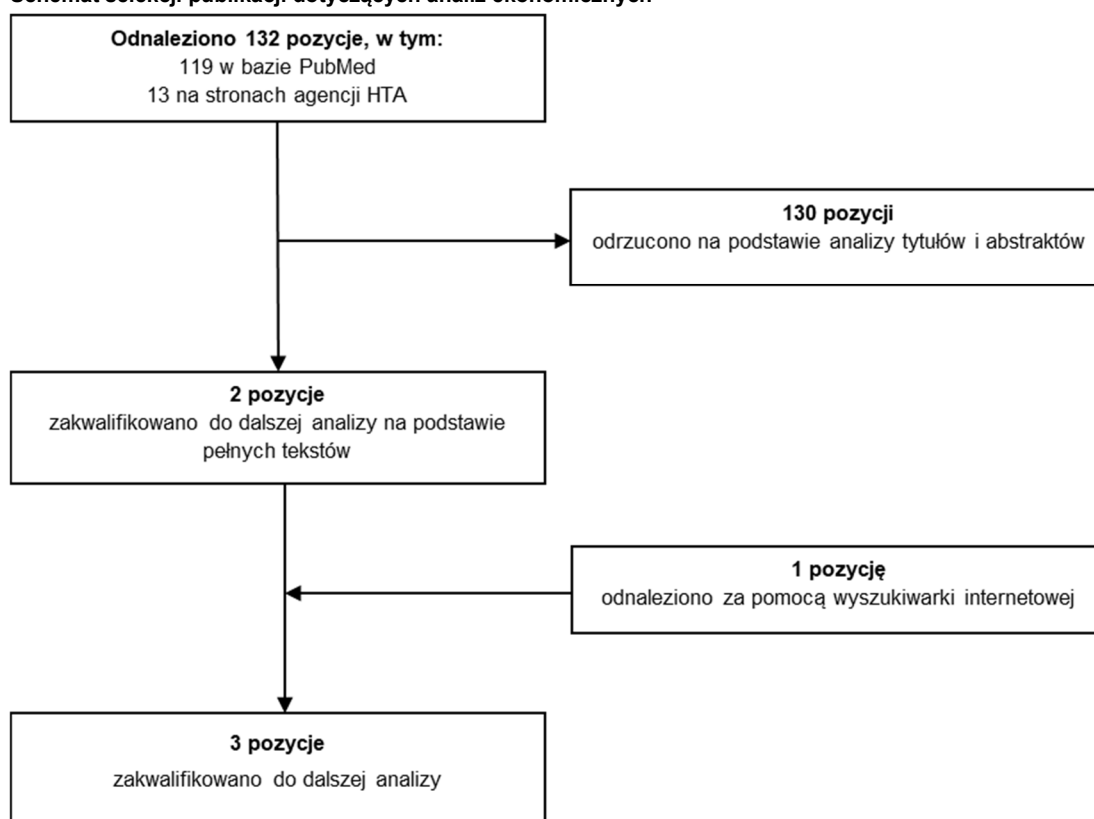
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, SuRe Info, CRD)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Szukaj: <i>hemoglobin spray</i>	0	0
CADTH	Search: <i>hemoglobin spray</i> Result type: <i>Reports</i>	4	0
HAS	Medicines: <i>hemoglobin spray</i>	0	0
ISPOR	Keyword: <i>hemoglobin spray</i>	3	1
NICE	Search: <i>hemoglobin spray</i> Document type: <i>Guidance</i>	2	0
SMC	Medicines advice: <i>hemoglobin spray</i>	0	0
SuRe Info	Keyword: <i>hemoglobin spray</i>	0	0
CRD	Search: <i>hemoglobin spray</i>	4	0
<b>Łącznie</b>		<b>13</b>	<b>1</b>
<b>Data przeszukania: 4 maja 2021</b>			

W ramach przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 132 pozycje. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 2 pozycje, które ostatecznie zostały włączone do analizy. Dodatkowo za pomocą wyszukiwarki internetowej odnaleziono 1 publikację, którą również włączono do analizy.

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji publikacji dotyczących analiz ekonomicznych**



### A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów z ranami przewlekłymi przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [26]. W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy dotyczące rozpatrywanego problemu zdrowotnego, oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do publikacji oceniającej jakość życia. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 2 lipca 2021. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela).

**Tabela 26.**  
**Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z ranami przewlekłymi w bazie PubMed**

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	wound* OR ulcer*	470 842
#2	EQ-5D or EQ5D	9 992
#3	#1 AND #2	292
<b>Data przeszukania: 2 lipca 2021</b>		

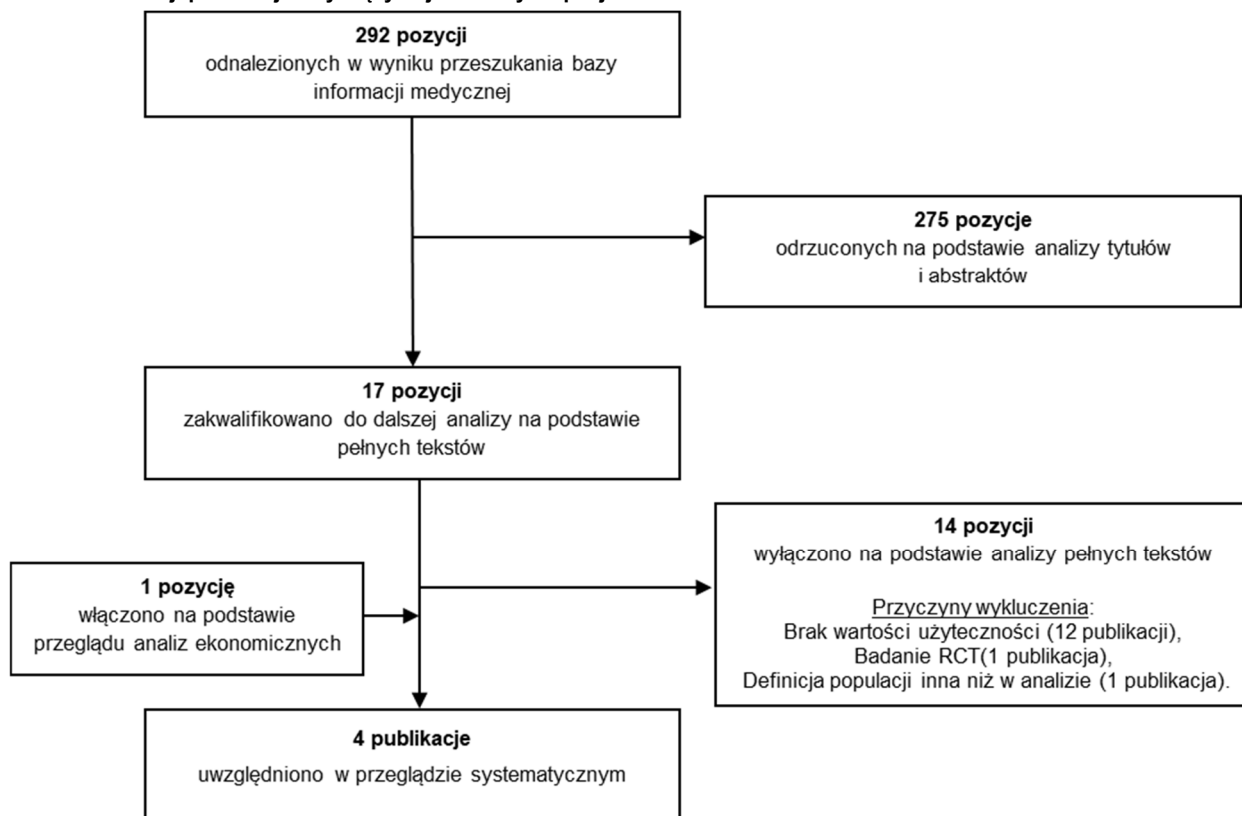
W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 292 publikacje. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów odrzucono 275 pozycji. Do



analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 17 prac. Dodatkowo włączono 1 publikację odnaniezoną w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. Finalnie w analizie uwzględniono 4 publikacje, których wyniki opisano w rozdziale 32.

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 2).

**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów**



## A.2. Dane dotyczące efektywności

**Tabela 27.**  
**Zmiana powierzchni rany – dane z badań**

Tydzień leczenia	Hunt 2016		Hunt 2017		Hunt 2018	
	Brak THS	THS	Brak THS	THS	Brak THS	THS
4	-26% <sup>a</sup>	-63%	-12%	-73%	-27%	-87%
8	-39%	-78%	-14%	-87%	-32%	-93%
12	-37%	-89%	-41%	-92%	-57%	-96%
16	-43%	-91%	-52%	-94%	-63%	-97%
20	-53%	-96%	-63%	-93%	-68%	-98%
24	-58%	-96%	-67%	-91%	-71%	-98%
26	-	-	-75%	-89%	-74%	-98%

Tydzień leczenia	Hunt 2016		Hunt 2017		Hunt 2018	
	Brak THS	THS	Brak THS	THS	Brak THS	THS
28	-63%	-95%	-	-	-	-

a) nie uwzględnia ran u 5 pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie

b) dane w zakresie zmiany powierzchni rany raportowane były w badaniach co 4 tygodnie, w celu uzyskania tygodniowych danych (w okresie objętym obserwacją) zastosowano regresję liniową na poszczególnych przedziałach

**Tabela 28.**  
**Odsetek ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu – dane z badań**

Tydzień leczenia	Hunt 2016		Hunt 2017		Hunt 2018	
	Brak THS	THS	Brak THS	THS	Brak THS	THS
1	100%	100%	100%	100%	100%	100%
2	100%	100%	100%	97%	91%	95%
3	99%	98%	93%	83%	73%	76%
4	95%	76%	88%	68%	67%	60%
5	95%	75%	82%	58%	65%	52%
6	95%	75%	82%	37%	62%	36%
7	90%	74%	82%	33%	60%	33%
8	90%	65%	82%	19%	55%	26%
9	90%	60%	82%	18%	54%	22%
10	90%	59%	77%	18%	53%	20%
11	90%	55%	75%	18%	53%	19%
12	90%	54%	72%	18%	51%	18%
13	90%	50%	72%	16%	47%	16%
14	90%	50%	69%	14%	45%	16%
15	90%	49%	67%	14%	44%	15%
16	90%	45%	66%	12%	39%	14%
17	90%	44%	60%	12%	39%	15%
18	82%	40%	60%	12%	36%	13%
19	80%	40%	60%	12%	36%	13%
20	72%	40%	57%	10%	35%	13%
21	66%	40%	55%	10%	35%	13%
22	65%	39%	54%	8%	35%	12%
23	65%	35%	54%	8%	35%	11%
24	61%	35%	54%	8%	34%	10%
25	60%	34%	52%	8%	34%	8%
26	60%	29%	52%	8%	34%	6%
27	60%	25%	-	-	-	-
28	60%	25%	-	-	-	-

a) dane szcztane z wykresów

**Tabela 29.**  
**Krzywe parametryczne uwzględnione w analizie (w prognozie poza okres badań)**

Badanie	THS		Brak THS	
	Niewygojone rany	Zmiana powierzchni rany	Niewygojone rany	Zmiana powierzchni rany
<b>Analiza podstawowa</b>				
Hunt 2016	Log-normalna	Weibulla	Log-logistyczna <sup>a</sup>	Weibulla
Hunt 2017	Log-logistyczna	Log-logistyczna <sup>b</sup>	Wykładnicza	Log-logistyczna
Hunt 2018	Log-logistyczna	Log-logistyczna <sup>b</sup>	Log-normalna	Weibulla <sup>b</sup>
<b>Scenariusz E-1 (maksymalna różnica efektywności między THS i brakiem THS)</b>				
Hunt 2016	Wykładnicza	Wykładnicza	Wykładnicza	Log-logistyczna
Hunt 2017	Weibulla	Wykładnicza	Log-normalna	Log-logistyczna
Hunt 2018	Weibulla	Wykładnicza	Gompertza	Gompertza
<b>Scenariusz E-2 (minimalna różnica efektywności między THS i brakiem THS)</b>				
Hunt 2016	Log-logistyczna	Gompertza	Weibulla	Wykładnicza
Hunt 2017	Log-logistyczna	Log-logistyczna	Weibulla	Log-normalna
Hunt 2018	Log-logistyczna	Log-logistyczna	Wykładnicza	Wykładnicza

a) wybrana trzecia pod względem dopasowania krzywa – lepiej dopasowane krzywe Gompertza i Weibulla generują nierealnie krótki czas leczenia ran, szczególnie biorąc pod uwagę dopasowaną krzywą zmiany powierzchni ran (odpowiednio ok. 53 i 84 tygodni do zamknięcia wszystkich ran)

b) wybrana druga pod względem dopasowania krzywa – pierwsza pod względem dopasowania jest krzywa Gompertza, jednak wyniki generowane w tym wypadku (brak zmiany powierzchni ran w dłuższym okresie) uznane za mało prawdopodobne

**Tabela 30**  
**Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badań Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018 – SOC bez THS**

Rozkład	Hunt 2016		Hunt 2017		Hunt 2018	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>Średnia względna zmiana powierzchni rany</b>						
Wykładniczy	-17,60	-17,44	-17,12	-16,96	-23,43	-23,27
Weibulla	<b>-26,40</b>	<b>-26,16</b>	-23,12	-22,88	-23,72	-23,48
Gompertza	-21,95	-21,71	-21,35	-21,11	<b>-24,04</b>	<b>-23,81</b>
Log-normalny	-24,78	-24,54	-23,11	-22,88	-23,37	-23,14
Log-logistyczny	-24,97	-24,73	<b>-24,06</b>	<b>-23,82</b>	-23,72	-23,48
<b>Odsetek ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu</b>						
Wykładniczy	-73,48	-70,75	<b>-125,47</b>	<b>-122,88</b>	-67,22	-64,62
Weibulla	-97,41	-93,31	-123,49	-119,60	-95,29	-91,40
Gompertza	<b>-98,92</b>	<b>-94,82</b>	-123,64	-119,75	-105,94	-102,05
Log-normalny	-93,05	-88,94	-123,44	-119,56	<b>-106,69</b>	<b>-102,81</b>
Log-logistyczny	-96,44	-92,34	-124,27	-120,39	-103,40	-99,52

AIC – Kryterium informacyjne Akaike (*Akaike information criterion*)

BIC – Kryterium informacyjne Bayesowskie (*Bayesian information criterion*)

**Tabela 31**  
**Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badań Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018 – THS**

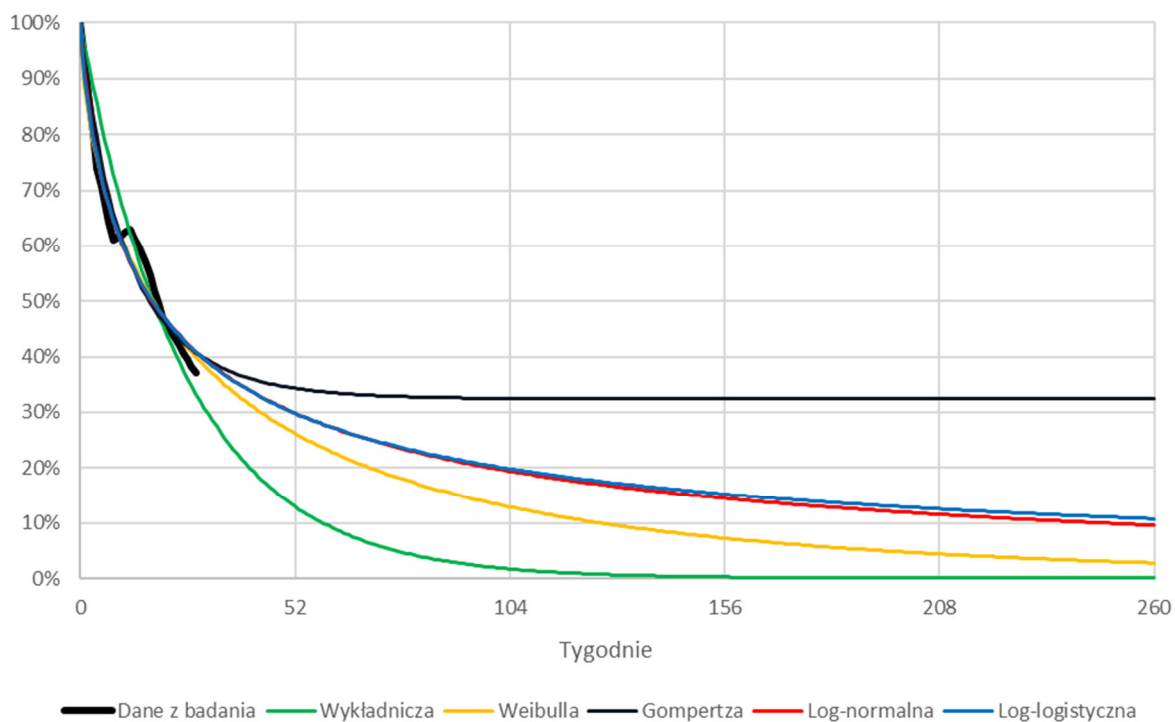
Rozkład	Hunt 2016		Hunt 2017		Hunt 2018	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>Średnia względna zmiana powierzchni rany</b>						
Wykładniczy	-24,81	-24,65	-17,41	-17,25	-30,78	-30,62
Weibulla	<b>-40,80</b>	<b>-40,56</b>	-26,95	-26,71	-40,27	-40,04
Gompertza	-38,75	-38,51	<b>-35,59</b>	<b>-35,35</b>	<b>-45,61</b>	<b>-45,37</b>
Log-normalny	-40,39	-40,15	-27,97	-27,74	-39,19	-38,95
Log-logistyczny	-38,68	-38,44	-28,87	-28,63	-45,04	-44,80
<b>Odsetek ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu</b>						
Wykładniczy	-96,31	-93,58	-56,12	-53,53	-65,53	-62,94
Weibulla	-94,44	-90,34	-57,95	-54,07	-63,76	-59,88
Gompertza	-95,31	-91,21	-54,15	-50,26	-65,18	-61,30
Log-normalny	<b>-102,82</b>	<b>-98,72</b>	-75,53	-71,64	-84,20	-80,32
Log-logistyczny	-100,00	-95,90	<b>-80,59</b>	<b>-76,70</b>	<b>-89,01</b>	<b>-85,12</b>

AIC – Kryterium informacyjne Akaike (*Akaike information criterion*)

BIC – Kryterium informacyjne Bayesowskie (*Bayesian information criterion*)

**Wykres 15**

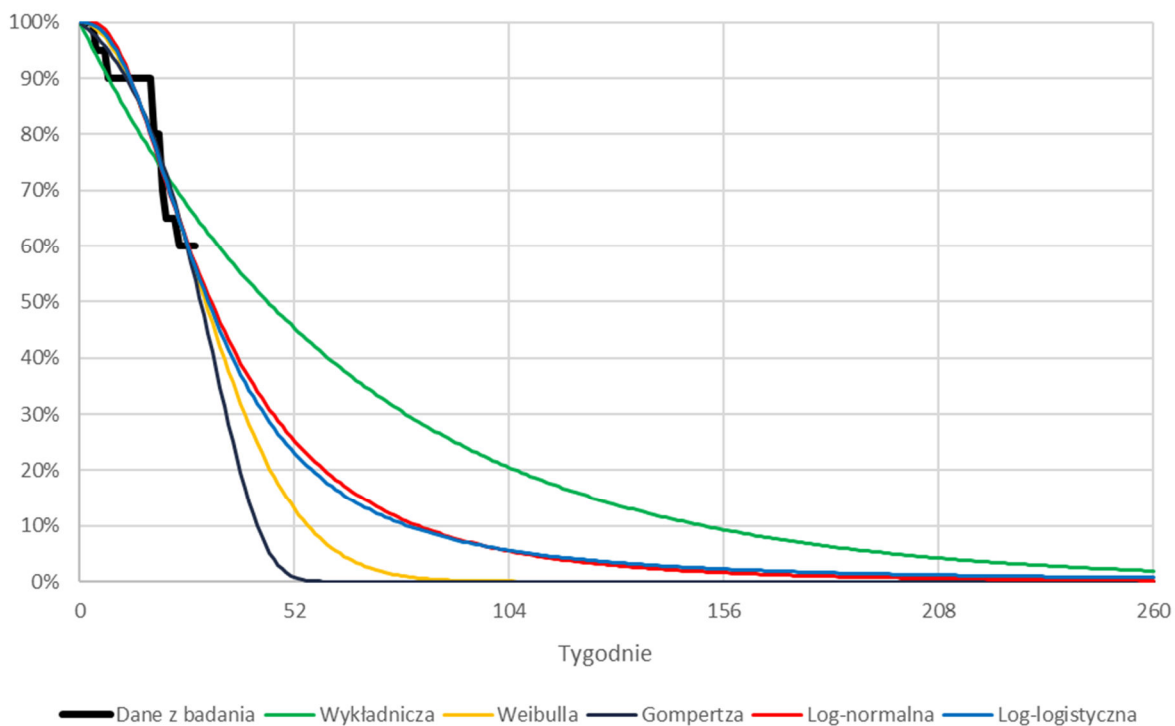
**Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2016 – średnia powierzchnia rany – brak THS**



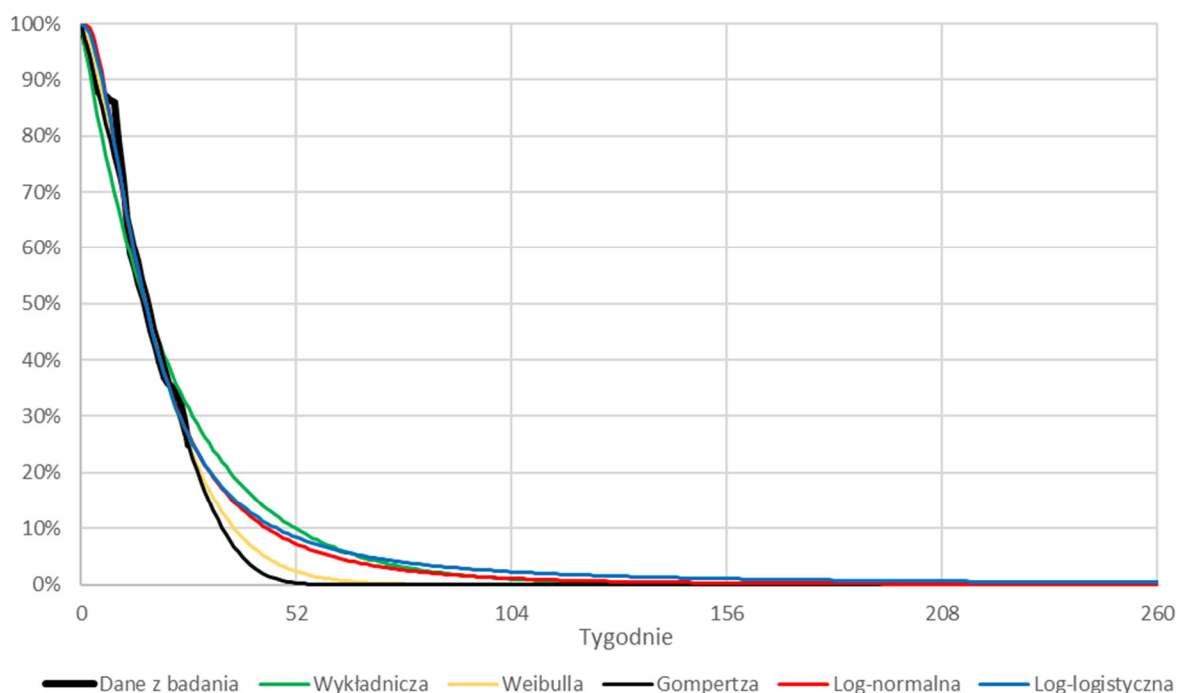
a) Średnia zmiana powierzchni ran uwzględnienia rany wyleczone (o powierzchni zerowej)

**Wykres 16**

**Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2016 – odsetek ran, które nie uległy wygojeniu – brak THS**

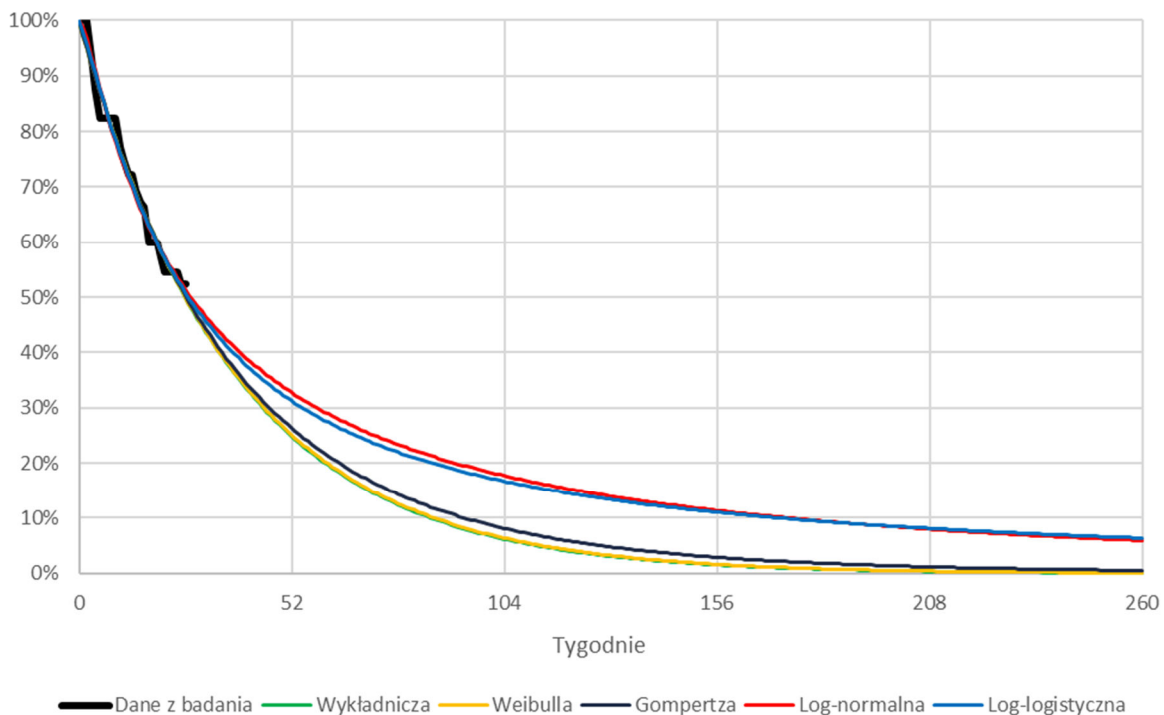


**Wykres 17**  
**Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2017 – średnia powierzchnia rany – brak THS**

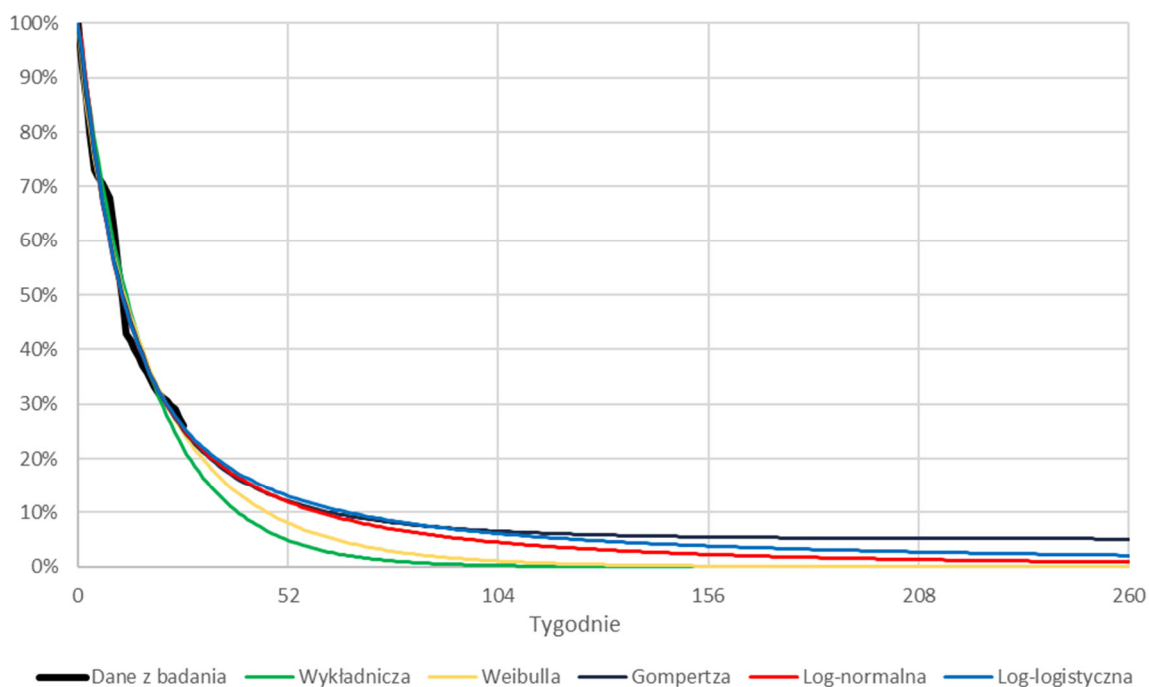


a) Średnia zmiana powierzchni ran uwzględnienia rany wyleczone (o powierzchni zerowej)

**Wykres 18**  
**Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2017 – odsetek ran, które nie uległy wygojeniu – brak THS**

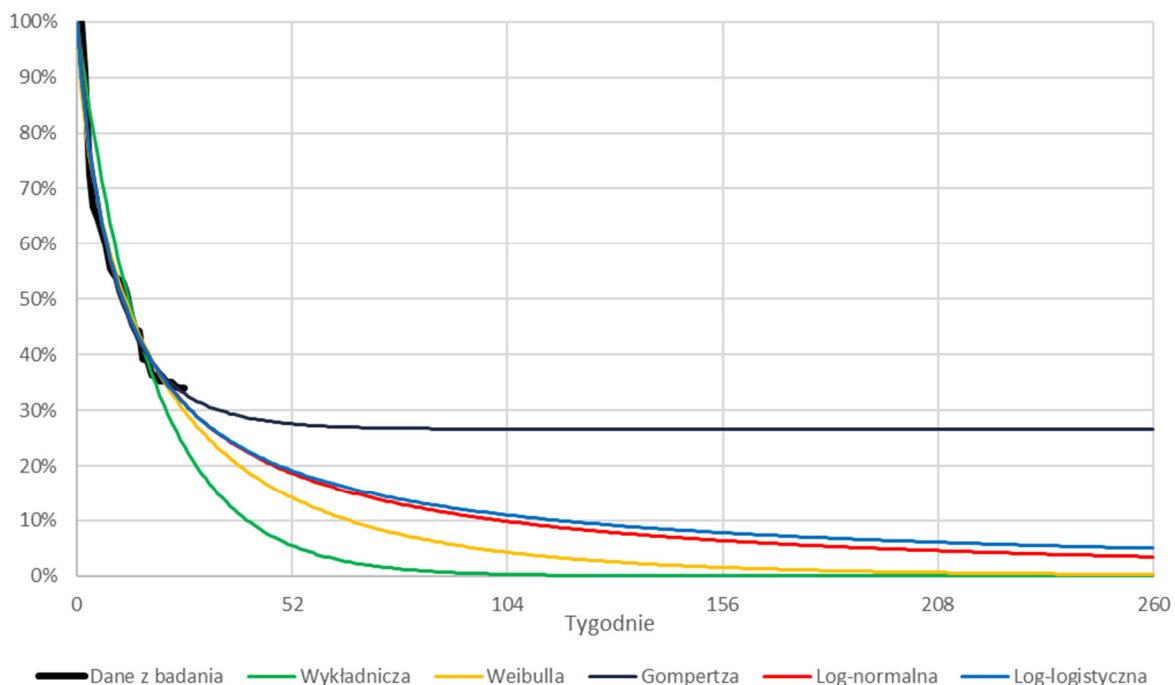


**Wykres 19**  
**Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2018 – średnia powierzchnia rany – brak THS**

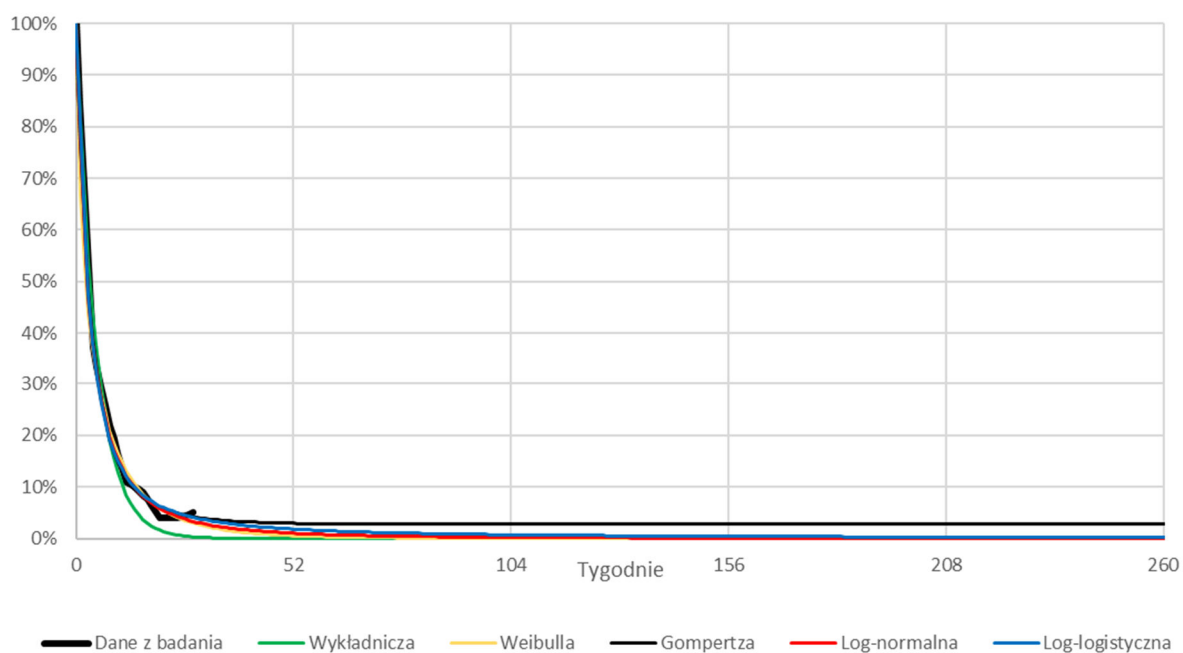


a) Średnia zmiana powierzchni ran uwzględnienia rany wyleczone (o powierzchni zerowej)

**Wykres 20**  
**Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2018 – odsetek ran, które nie uległy wygojeniu – brak THS**

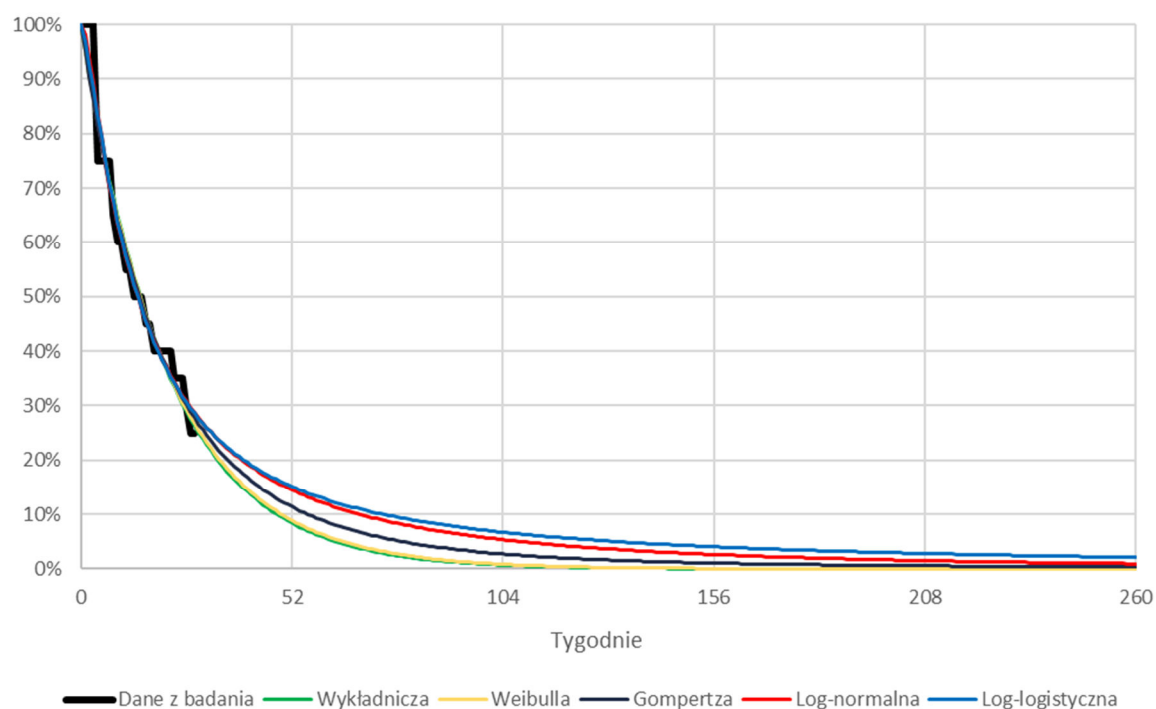


**Wykres 21**  
**Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2016 – średnia powierzchnia rany – THS**



a) Średnia zmiana powierzchni ran uwzględnienia rany wyleczone (o powierzchni zerowej)

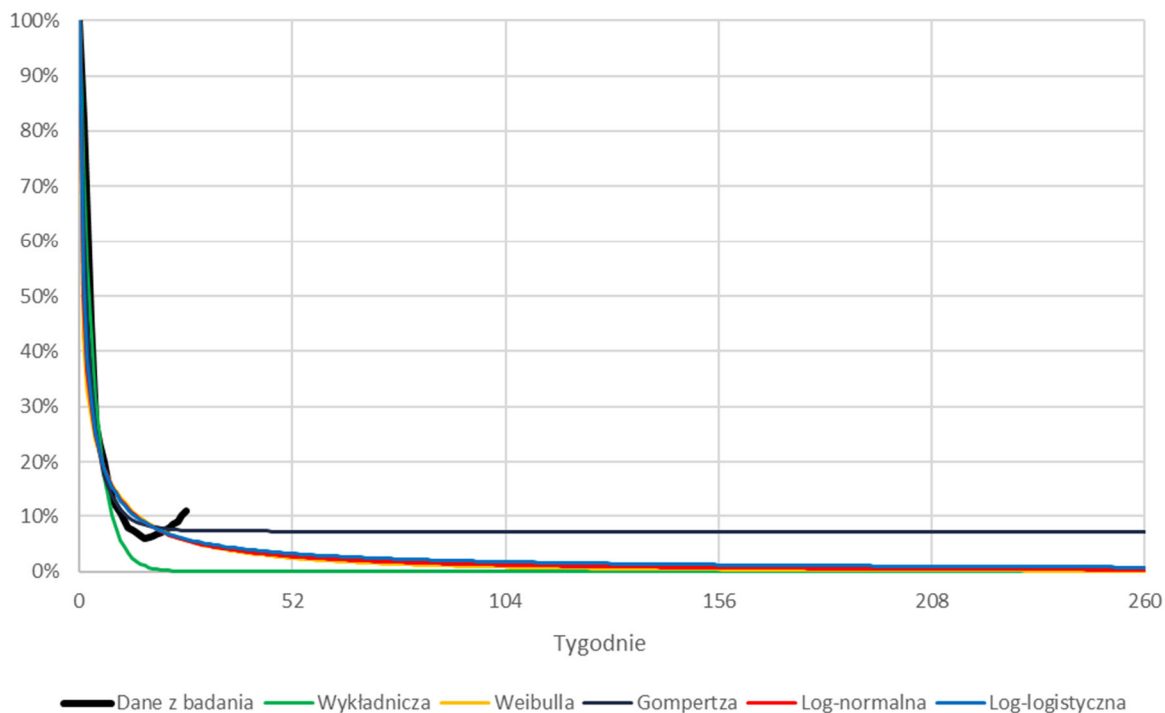
**Wykres 22**  
**Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2016 – odsetek ran, które nie uległy wygojeniu – THS**





**Wykres 23**

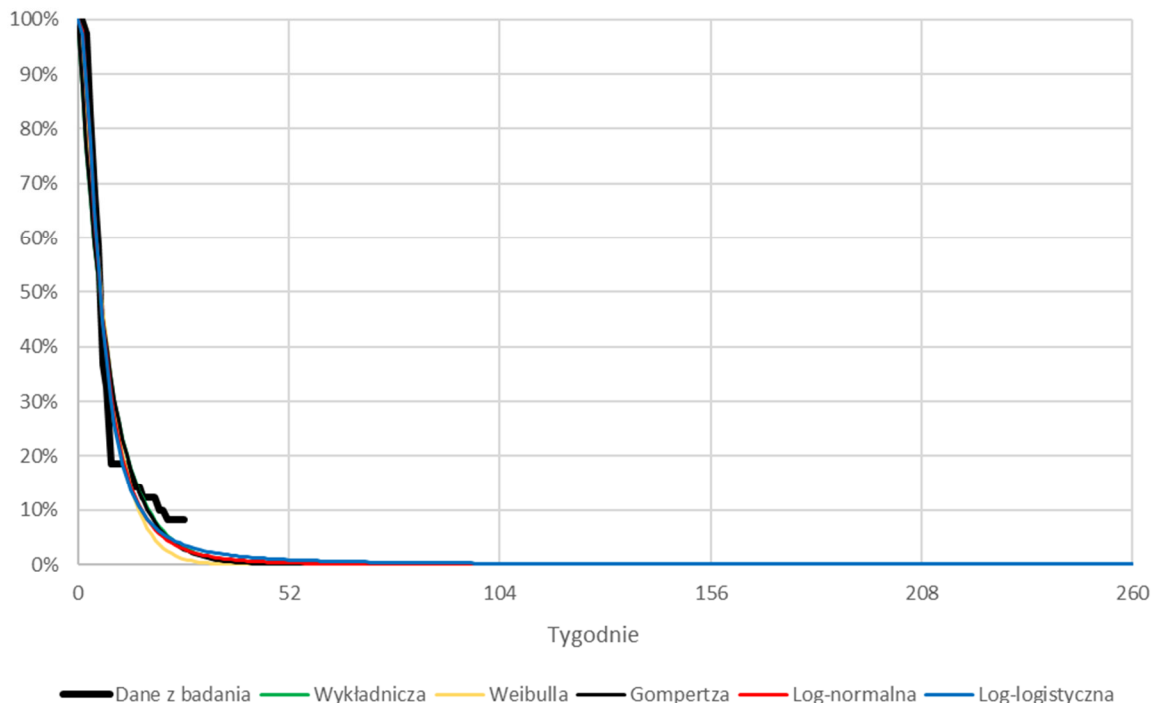
**Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2017 – średnia powierzchnia rany – THS**



a) Średnia zmiana powierzchni ran uwzględnienia rany wyleczone (o powierzchni zerowej)

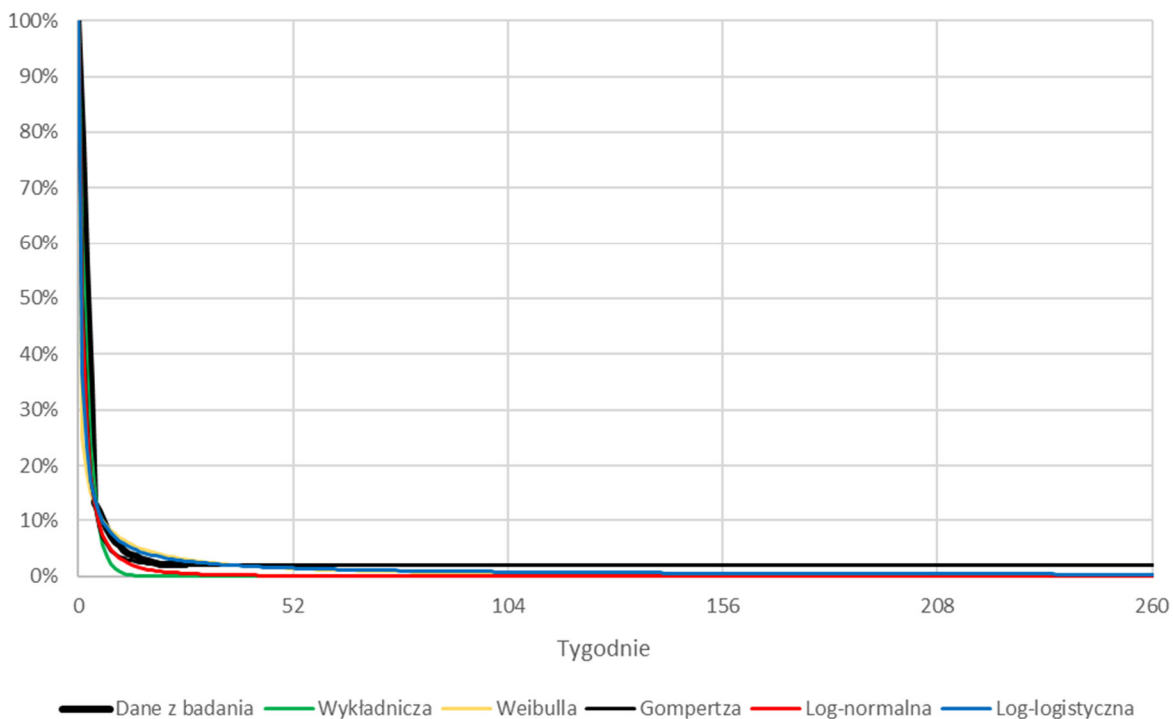
**Wykres 24**

**Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2017 – odsetek ran, które nie uległy wygojeniu – THS**



**Wykres 25**

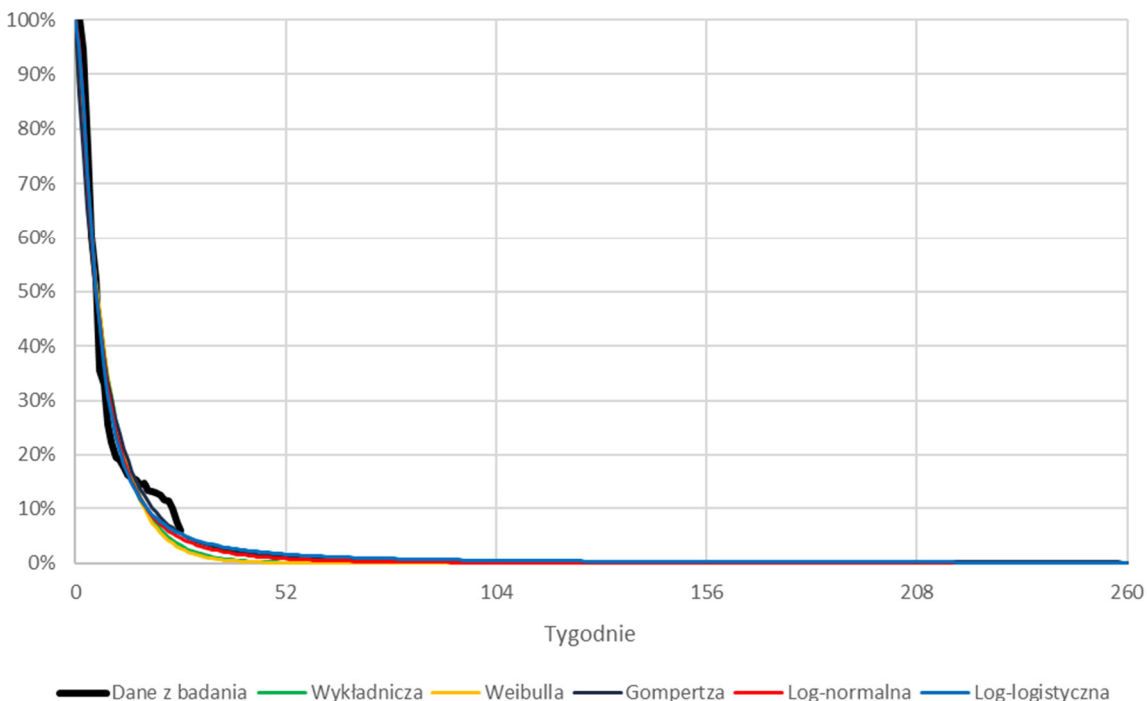
**Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2018 – średnia powierzchnia rany – THS**



a) Średnia zmiana powierzchni ran uwzględnienia rany wyleczone (o powierzchni zerowej)

**Wykres 26**

**Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania Hunt 2018 – odsetek ran, które nie uległy wygojeniu – THS**



### **A.3. Parametry modelu**

Zestawienie parametrów uwzględnionych w modelu przedstawiono na arkuszu *Parametry* w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym.

## A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

**Tabela 32.**  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo	Wyniki
<b>Bojke, 2019 [33]</b>	Pacjenci z owrzodzeniami stopy cukrzycowej	THS vs brak THS	Model Markowa; analiza kosztów-użyteczności	1 rok, 1 tydzień	Wielka Brytania	THS dominuje, QALY(THS)=0,668, QALY(SoC)=0,651 ΔQALY=0,017
<b>Elg, 2019 [39]</b>	Pacjenci z ranami przewlekłymi o dowolnej etiologii	THS vs brak THS	Analiza danych surowych (dane Hunt 2017 [23]); Analiza kosztów-efektywności	26 tygodni, 1 tydzień	Wielka Brytania	THS dominuje
<b>Brüggenjürgen 2017 [40]</b>	Pacjenci z owrzodzeniami stopy cukrzycowej	THS vs brak THS	Model Markowa; analiza kosztów	28 tygodni; 4 tygodnie	Niemcy	THS jest tańszą opcją terapeutyczną
<b>Eiff 2013 [41]</b>	Pacjenci z ranami przewlekłymi o dowolnej etiologii	Brak THS vs metoda hydroaktywna vs THS	Analiza kosztów-korzyści	-	Niemcy	THS skraca czas leczenia rany i jest tańszy od alternatywnych interwencji.