

Warszawa, dnia 15 kwietnia 2022 r.

Mölnlycke Health Care Polska Sp. z o.o
ul. Okopowa 58/72
01-042 Warszawa

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy pisma znak WS.4230.1.2022.AW.3.

W odpowiedzi na pismo nr WS.4230.1.2022.AW.3. dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją wyrobu medycznego:

- Granulox, Hemoglobina w sprayu, aerozol, 1 sztuka – pojemnik 12 ml, kod GTIN: 4251778101130, we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji,

w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

I. W ramach analizy klinicznej:

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2. pkt 1 Rozporządzenia).

Odp.: Brzmienie zapisu populacji wskazanej w PICOS dla przedłożonych analiz, zgodnie z obserwacją Analityka Agencji, nie jest identyczne z definicją populacji docelowej, w której wyrób Granulox ma być refundowany. Różnicę stanowi fragment „niegojącymi się pomimo stosowania terapii standardowej”. Zapis ten został wprowadzony w celu podkreślenia, że wnioskowana technologia stanowi opcję dodaną do standardowego postępowania – nie zastępuje terapii ran z wykorzystaniem np. opatrunków specjalistycznych. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, iż wnioskowana populacja obejmuje pacjentów z ranami przewlekłymi, a więc z ranami, które pomimo zastosowania odpowiedniego postępowania terapeutycznego nie poddają się leczeniu w czasie potrzebnym do wygojenia innych ran. Różnicujący fragment stanowi więc jedynie element uszczegółwiający definicję populacji i nie wpływa na jej zawężenie. Autorzy analiz potwierdzają, że zarówno przegląd systematyczny danych klinicznych, jak i pozostałe elementy analiz, przeprowadzane były w zgodzie w zaprezentowanym rozumowaniu, a więc populacja wskazana w PICOS pomimo różniącego się brzmienia jest tożsama z populacją docelową, która miałaby być objęta refundacją.

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)

Odp: Tak jak wskazał Analityk Agencji, obecnie w Polsce dostępne są różne metody tlenoterapii ran przewlekłych, w tym objęta refundacją tlenoterapia hiperbaryczna (terapia ogólnoustrojowa) oraz niefinansowane ze środków publicznych metody tlenoterapii miejscowej. Terapie te działają poprzez bezpośrednie dostarczeniu cząsteczek tlenu ogólnoustrojowo bądź miejscowo. Wyrób Granulox może być stosowany jako terapia uzupełniająca i wspomagająca do tlenoterapii hiperbarycznej oraz innych metod tlenoterapii miejscowej, w tym także wymienionych przez Analityka Agencji produktów firmy AOTi czy produktu Natrox – hemoglobina (nośnik tlenu) aplikowana na ranę pozwala bowiem zwiększyć wykorzystanie tlenu podawanego zewnątrz. Możliwość jednoczesnego korzystania z wymienionych opcji tlenoterapii potwierdza opublikowany w 2016 r. konsensus grupy ekspertów nt. praktycznych aspektów terapii ran z zastosowaniem wnioskowanej technologii (Strohal 2016¹). Ponieważ wyrób medyczny Granulox, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, nie będzie zastępował innych metod terapii tlenowej, nie stanowią one technologii konkurencyjnej w myśl Rozporządzenia ws. Minimalnych wymagań.

II. W ramach analizy ekonomicznej:

1. Jeżeli horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. ust.7 Rozporządzenia).

Odp: Analiza wrażliwości została uzupełniona o scenariusz uwzględniający dyskontowanie kosztów (5%) i efektów zdrowotnych (3,5%). Wartości stóp dyskontowych zostały dodane jako parametry w pliku obliczeniowym analizy. Zmiana stóp procentowych dla kosztów i efektów zdrowotnych ma niewielki wpływ na wyniki analizy oraz nie wpływa na wnioskowanie.

2. Analiza wrażliwości nie zawiera: określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust.9 pkt 2 Rozporządzenia), oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

a. „(...) w ramach analizy ekonomicznej należy przedstawić oszacowania z uwzględnieniem wyników badań randomizowanych”

Odp: W badaniach randomizowanych dane dotyczące skuteczności leczenia raportowane były w pojedynczych punktach czasowych, i w związku z tym przeprowadzenie wiarygodnego modelowania

¹ R. Strohal et. al. Expert consensus on practical aspects of wound therapy with hemoglobin spray. Wundmanagement 2016; 5: 276–284.

przebiegu leczenia na ich podstawie nie jest możliwe. Należy jednocześnie zaznaczyć, że zarówno w badaniu Arenberger 2011, jak i Arenbergerova 2013 (badania randomizowane) wykazano, iż u pacjentów przyjmujących Granulox uzyskuje się poprawę procesu gojenia rany przewlekłej w porównaniu do placebo, co pozostaje w zgodzie z wynikami badań nierandomizowanych, które stanowią podstawę założeń analizy ekonomicznej. Różnic pomiędzy interwencjami nie obserwowano jedynie w badaniu HAWS, którego ograniczenia szeroko opisano w ramach analizy klinicznej.

b. W badaniach Hunt 2017 i Hunt 2018 największy udział stanowili pacjenci z ranami urazowymi co mogło wpłynąć na lepsze wyniki w zakresie czasu do wygojenia rany. Natomiast zgodnie z IFU wyrób medyczny Granulox ma być stosowany przed wszystkim w leczeniu owrzodzeń: żylnych kończyn dolnych, tętnicznych kończyn dolnych, mieszanych kończyn dolnych i w zespole stopy cukrzycowej, a także we wtórnym gojeniu ran pooperacyjnych i odleżyn, które są trudniejsze w leczeniu. Tym samym dodatkowo proszę o ponowną ocenę adekwatności uwzględnionych danych o skuteczności wnioskowanej technologii w modelu ekonomicznym.

Odp: Tak jak zauważył Analityk Agencji, populacja badań, których wyniki uwzględniono w analizie ekonomicznej nie pokrywa się całkowicie z populacją wnioskowaną oraz populacją wskazaną w IFU wyrobu medycznego Granulox. Zaprezentowana w ramach analizy klinicznej meta-analiza² wyników tych badań wskazuje jednak, iż istotność efektu interwencji jest niezależna od etiologii leczonej rany. Co więcej, efekt terapeutyczny (tygodniowe prawdopodobieństwo wygojenia rany) nie jest silniejszy w przypadku ran o etiologii urazowej ($\beta = 1,55$; $p < 0,001$) w porównaniu z ranami o innej etiologii, w tym owrzodzeniami żylnymi nogi ($\beta = 4,98$; $p = 0,04$) czy zespołem stopy cukrzycowej ($\beta = 2,39$, $p < 0,001$). Na tej podstawie można wnioskować, iż uwzględnienie pacjentów z ranami urazowymi w analizie nie skutkowało zawyżeniem efektu terapeutycznego wyrobu medycznego Granulox.

c. „Z uwagi na dostępność badań pierwotnych dla produktu Granulox, w których przedstawiono zakresy wielkości leczonych ran, ustalając minimalną i maksymalną średnią powierzchnię ran na potrzeby analizy wrażliwości należałoby odnieść się bezpośrednio do zmienności obserwowanych w badaniach pierwotnych.”

Odp: Analiza wrażliwości została uzupełniona o scenariusz uwzględniający minimalną i maksymalną powierzchnię rany z badań pierwotnych uwzględnionych w analizie. Powyższe dotyczy wyłącznie analizy ekonomicznej. Wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej pozostaje niezmienione w przypadku wykorzystania opisanych danych. Jednocześnie ich uwzględnienie w ramach BIA skutkowałoby znacznie niedoszacowaną lub przeszacowaną prognozą sprzedaży opatrunków względem szacunków wynikających wprost z danych sprzedażowych i w związku z tym na potrzeby analizy wrażliwości BIA uwzględniono, jak w pierwotnie przedłożonej analizie, warianty uwzględniające wartość mniejszą lub większą o 20% względem wartości z wariantu podstawowego.

² Elg F, Hunt S. (2018) Hemoglobin spray as adjunct therapy in complex wounds: Meta-analysis versus standard care alone in pooled data by wound type across three retrospective cohort controlled evaluations. SAGE Open Medicine 6:205031211878431.

d. Pragnę również zwrócić uwagę na charakterystykę populacji z badania Hunt 2017, gdzie w ramieniu bez stosowania Granulox, średnia powierzchnia rany po wykluczeniu dwóch pacjentów z największą powierzchnią rany wniosła 47,8 cm², a nie jak przyjęto w modelu 45,5 cm².

Odp: W analizie poprawiono cytowaną wartość.

e. Dodatkowo uwzględniona w ramach analizy ekonomicznej częstość wymiany opatrunków w ramieniu stosujących Granulox może nie odpowiadać częstości, która będzie obserwowana w praktyce klinicznej. (...) Dodatkowo w przypadku większości opatrunków refundowanych w leczeniu przewlekłych owrzodzeń możliwe jest zgodnie z zaleceniami producenta pozostawienie ich na ranie do 7 dni. Z uwagi na powyższe proszę o ponowne przeanalizowanie częstości wymiany opatrunków uwzględnionych w modelu oraz o przeprowadzenie wariantu analizy ekonomicznej, w którym częstość zmiany opatrunków jest inna w ramieniu Granulox i w ramieniu placebo.

Odp: Uwzględniona w analizie częstość wymiany opatrunków jest zgodna z opiniami ankietowanych na potrzeby analizy ekspertami oraz badaniami stanowiącymi w analizie źródło danych o skuteczności. W szczególności we wspomnianych badaniach częstość wymiany opatrunków była taka sama w ramieniu Granulox i komparatora. Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Analityka Agencji, analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej została uzupełniona o scenariusz zakładający codzienną wymianę opatrunku w ramieniu Granulox oraz scenariusz zakładający wymianę opatrunków co 7 dni w ramieniu komparatora.

Uwzględnienie tego wariantu w analizie wpływu na budżet skutkowałoby znacznie niedoszacowaną prognozą sprzedaży opatrunków względem szacunków wynikających wprost z danych sprzedażowych i w związku z tym na potrzeby analizy wrażliwości BIA uwzględniono, jak pierwotnie w przedłożonej analizie, wyłącznie warianty uwzględniające wymianę opatrunków co 2 lub 4 dni. Z kolei codzienna wymiana opatrunków w przypadku stosowania Granulox jest możliwa u indywidualnych pacjentów, natomiast uwzględnienie takiego scenariusza w BIA (założenie, że wszyscy pacjenci stosujący Granulox wymieniają opatrunki codziennie) prowadziłoby z dużym prawdopodobieństwem do zdecydowanego przeszacowania zużycia Granulox na poziomie całej populacji docelowej. W związku z tym scenariusz ten nie został uwzględniony w BIA.

f. Biorąc pod uwagę różnice między ceną detaliczną wyrobu medycznego Granulox oszacowaną na podstawie zaproponowanej ceny zbytu netto z wniosku refundacyjnego a ceną detaliczną widniejącą w aptekach internetowych, w których produkt był dostępny (ok. 370 zł za opakowanie 12 ml), należy przeprowadzić analizę wrażliwości przy uwzględnieniu innych wariantów cenowych wnioskowanej interwencji.

Odp: Aktualnie produkt leczniczy Granulox nie jest dostępny w aptekach internetowych wskazujących cytowaną cenę preparatu. Produkt Granulox nie został usunięty przez poprzedniego dystrybutora (Hexanova) i jest on niedostępny w magazynach. Niezależnie od podanych informacji, cena leku w przedkładanym raporcie HTA jest (tak jak powinna być) zgodna z wnioskowaną ceną preparatu i nie jest zmienną niepewną, w związku z tym nie jest przedmiotem analizy wrażliwości.

g. Dodatkowo uprzejmie proszę o przedstawienie zasadności przeprowadzenia analizy porównawczej kosztów, wykonanej dodatkowo w ramach analizy ekonomicznej oraz wskazania korzyści i ograniczeń wynikających z tego typu analizy.

Odp: Przeprowadzona analiza porównawcza kosztów może być interpretowana jako skrajnie konserwatywny wariant analizy kosztów-użyteczności, zakładający brak wzrostu użyteczności stanu zdrowia w przypadku wyleczenia rany. Jej zastosowanie eliminuje wszelką niepewność związaną z wielkością korzyści w zakresie użyteczności uzyskiwaną dzięki wygojeniu rany. Jest to jednocześnie scenariusz skrajnie konserwatywny w omawianym zakresie, z dużym prawdopodobieństwem zaniżający korzyści wynikające z zastosowania Granulox.

III. W ramach analizy wpływu na budżet:

1. „(...) w analizie wpływu na budżet założono, że objęcie refundacją produktu Granulox nastąpi od stycznia 2022 r. (...) przyjęta data rozpoczęcia refundacji była niemożliwa do zaistnienia. Tym samym proszę o przesunięcie horyzontu czasowego zgodnie z realną prognozowaną datą objęcia refundacją wyrobu Granulox.”

Odp: Dla wyników analizy kluczowa jest długość horyzontu czasowego, która została ustalona zgodnie z formalnymi wymaganiami. Ewentualna data rozpoczęcia refundacji nie jest znana w momencie składania wniosku, a horyzont czasowy standardowo obejmuje 2 pełne lata kalendarzowe począwszy od roku następującego po roku, w którym składany jest wniosek refundacyjny. Przesunięcie horyzontu czasowego pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy. Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Analityka Agencji w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym początek horyzontu czasowego to 1 stycznia 2023 r. Odpowiednie obliczenia zostały przeprowadzone w uproszczony sposób: wyniki uzyskane w analizie podstawowej (horyzont czasowy 2022-2023) zostały przeskalowane w oparciu o prognozowany wzrost zużycia opatrunków na podstawie danych sprzedażowych (determinujący w analizie liczbę pacjentów stosujących opatrunki) na okres 2023-2024. Zgodnie z założeniami analizy sprzedaż opatrunków w okresie 2023-2024 będzie o ok. 9,2% większa niż w okresie 2022-2023. Założenie to ma niewielki wpływ na wyznaczone wydatki inkrementalne i nie wpływa na wnioskowanie.

2. „(...) przygotowany dokument elektroniczny nie umożliwia prześledzenia szacowania liczebności populacji docelowej w 2017 r., która posłużyła do oszacowania liczebności populacji docelowej w latach 2022-2023, oraz procesu kalibracji modelu analizy wpływu na budżet.

Odp: Jak wskazano w opisie BIA „Na potrzeby kalibracji rozważono 3 poziomy szerokości marginesu opatrunku (pośrednio uwzględniające potencjalny *wastage* i stosowanie opatrunków wtórnych) – 1, 2, 3 cm (szczegóły dotyczące sposobu kalkulacji wielkości opatrunku przedstawiono w rozdziale 2.10 analizy wpływu na budżet). W każdym przypadku dostosowano liczbę pacjentów rozpoczynających terapię tak, by oszacowana sprzedaż opatrunków była zgodna z prognozą przeprowadzoną w oparciu o dane sprzedażowe NFZ”. Powyższe dotyczy liczebności populacji docelowej w 2017 r. – parametr ten został dobrany w ten sposób, by (po uwzględnieniu pozostałych założeń analizy) modelowana sprzedaż opatrunków odpowiadała prognozie przeprowadzonej w oparciu o dane sprzedażowe NFZ. Wyniki porównania prognozowanej sprzedaży opatrunków uzyskiwanej w wyniku modelowania w oparciu o (między innymi) liczebność populacji docelowej oraz sprzedaży prognozowanej wprost na podstawie danych sprzedażowych NFZ dostępne są w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu „Wyniki BIA”: w komórkach E55:F55 (wyniki modelowania w ujęciu populacyjnym), E56:F56 (prognoza sprzedażowa) oraz E57:F57 (różnica pomiędzy wynikami dla obu podejść, której minimalizacja jest celem procesu kalibracji, polegającego m. in. na odpowiednim doborze liczby pacjentów rozpoczynających terapię w 2017 r.).

IV. W ramach wskazania źródeł danych:

1. Analizy, o których mowa w § 1, nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia)

Odp: [REDACTED]

Ponadto z uwagi na zapis w IFU dla wyrobu medycznego Granulox wskazujący na to, iż „może być używany przez personel medyczny lub osoby leżące pod nadzorem pracowników służby zdrowia” proszę o wskazania kto i w jakich warunkach będzie mógł stosować wyrób Granulox w przypadku objęcia go refundacją z kategorią dostępności „w aptece na receptę”. W ramach powyższego proszę o wskazanie czy w przypadku stosowania wyrobu przez pacjenta w domu zawsze wymagane będzie wsparcie pracownika służby zdrowia tak jak wskazuje na to IFU?

Odp: Jak wskazano w IFU w języku angielskim a także oświadczeniu wydanym przez producenta wyrób Granulox może być stosowany zarówno przez personel medyczny, jak i przez osoby niewykwalifikowane³ pod nadzorem pracowników służby zdrowia oraz samodzielnie w przypadku kontynuowania terapii (*Granulox can be used by health care professionals or lay persons under supervision of health care professionals and is suitable for repeated use*). Niejednoznaczność tego fragmentu w IFU w języku polskim wynika z niedokładnego przekładu i niezrozumienia kontekstu przez tłumacza.

³ w niniejszym kontekście określenie *lay person* odnosi się do osoby niewykwalifikowanej lub niedoświadczonej w danym obszarze (za słownikiem Collins, dostęp: <https://www.collinsdictionary.com/dictionary/english/lay-person>)

Pomimo konieczności zaangażowania pracownika ochrony zdrowia w aplikację wyrobu Granulox wnioskuje się o jego finansowanie ramach wykazu otwartego (dostępność w aptece „na receptę”). Podobne rozwiązania mają miejsce między innymi w przypadku leków podawanych pozajelitowo dostępnych na receptę np. antybiotyków lub szczepionek, które pacjent nabywa samodzielnie w aptece, natomiast ich podanie wymaga wizyty w ambulatorium lub wizyty domowej.

Jednocześnie, należy zaznaczyć, iż ewentualne podanie wyrobu Granulox w sposób odbiegający od zapisów IFU, tj. samodzielnie przez pacjenta lub opiekuna bez nadzoru pracownika ochrony zdrowia, nie miałyby negatywnego wpływu na osiągnięte cele terapeutyczne czy profil bezpieczeństwa. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu podawanego samodzielnie wykazano w ramach badania Hunt 2018⁴. Uzyskane pozytywne wyniki wskazują, iż wyrób Granulox jest łatwy do aplikacji, a jego samodzielne podanie nie zaburza procesu leczenia i nie powoduje wzrostu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Do niniejszego pisma załączono stanowisko w tej sprawie wystosowane przez producenta preparatu.

Proszę również o wyjaśnienie dlaczego treść IFU dołączonej do wniosku, w części „Instrukcja do stosowania”, jest niezgodna z treścią na stronie <https://www.molnlycke.com/products-solutions/granulox/>? W instrukcji do stosowania z 2017 r., zamieszczonej na ww. stronie internetowej widnieje informacja, że „Przed rozpoczęciem stosowania produktu Granulox lekarz lub fachowy personel medyczny powinien wyjaśnić użytkownikowi, w jaki sposób się go stosuje”, co wskazuje, że produkt może być stosowany przez pacjenta. Z uwagi na niespójność w zakresie powyższych informacji proszę również o dostarczenie aktualnego certyfikatu wydanego przez jednostkę notyfikowaną wraz z adnotacją czy zostały wprowadzone jakieś zmiany w zakresie stosowania wnioskowanego produktu.

Odp: Wskazane rozbieżności wynikają z błędu informatycznego – na stronie zamieszczono poprzednią (nieaktualną już) wersję dokumentu. Jednocześnie potwierdzam, że IFU dołączone do wniosku jest wersją aktualną i obowiązującą. Poczyniono już wszelkie kroki w celu naprawy pomyłki – na stronie <https://www.molnlycke.com/products-solutions/granulox/> dostępna jest już właściwa wersja dokumentu.

Ze względów administracyjnych aktualny certyfikat wydany przez jednostkę notyfikowaną zostanie dostarczony w późniejszym terminie.

Dodatkowo, zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację wyszukiwania dowodów naukowych uwzględnionych w przedłożonych analizach oraz uwzględnienie najbardziej aktualnych danych kosztowych. W ramach powyższego proszę o aktualizacje wytycznych klinicznych, w tym uwzględnienie: najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran z 2021 r. dotyczących postępowania z chorym z zespołem stopy cukrzycowej, dostępnej w domenie publicznej publikacji z badania HAWS – Jonker 2021, Obwieszczenia MZ z dnia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu

⁴ Hunt S., Elk F., Percival S. Assessment of clinical effectiveness of haemoglobin spray as adjunctive therapy in the treatment of sloughy wounds Journal of Wound Care Vol. 27, No. 4

refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. oraz najbardziej aktualnych danych DGL dotyczących sprzedaży poszczególnych opatrunków (dostępne dane do grudnia 2021 r.).

Odp: Złożone dokumenty są zgodne z formalnymi wymaganiami w tym zakresie – przedstawione dowody naukowe oraz uwzględnione w analizach dane odzwierciedlają stan na dzień złożenia wniosku. Aktualizacja analiz w tym zakresie nie wpłynęłaby w istotny sposób na uzyskiwane wyniki i wnioskowanie. Wartość informacyjna będąca efektem dodatkowych prac w tym zakresie byłaby znikoma w porównaniu z nakładami pracy koniecznymi do poniesienia.

Wskazane przez Analityka Agencji wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran z 2021 r. nie wprowadzają istotnych zmian w standardzie postępowania w zakresie terapii dodatkowych stosowanych w leczeniu stopy cukrzycowej. Podkreślają podnoszoną w innych dokumentach uwzględnionych w Analizie Problemu Decyzyjnego rolę tlenu w procesie gojenia rany, wymieniając miejscowe terapie poprawiające utlenowanie rany, w tym preparaty zawierające nośnik tlenu, np. hemoglobinę jako opcję terapeutyczne, które można rozważyć. W dokumencie odwołano się dodatkowo do stanowiska grupy ekspertów⁵ wydanego w 2021 r., które wskazało zasadność stosowanie tego typu terapii w owrzodzeniach, takich jak zespół stopy cukrzycowej, żyłne owrzodzenia goleni i owrzodzenia o etiologii niedokrwiennej.

Proszę też o sprawdzenie poprawności ekstrakcji danych z badania HAWS w zakresie liczby wyleczonych ran w grupie THS po 12 tyg. (uwzględnienie 3 zamiast 4 osób z wyleczoną raną w grupie Granulox w 12 tyg. trwania badania).

Odp: Zarówno w udostępnionych przez autorów badania manuskrypcie, jak i w niedawno opublikowanej publikacji pełnotekstowej dopatrzono się nieścisłości w raportowaniu wyników. W jednym z fragmentów tekstu wskazano, iż w przypadku 3 z 13 ran w grupie Granuloxu stwierdzono uzyskanie całkowitego wygojenia 12 tyg. badania: *„The number of foot ulcers that had healed at week 6 was four of 16 and three of 16 for the control and Granulox arms, respectively (P>.99, Fisher exact test). At week 12 the numbers were eight of 14 for the control arm and three of 13 for the Granulox arm (P=.12, Fisher exact test)”. W dalszej części tekstu czytamy jednak, że w subpopulacji, która ukończyła udział w badaniu całkowite wygojenie rany w 12 tyg. stwierdzono w 1 z 3 ran nieprzewlekłych oraz 3 z 12 ran przewlekłych (łącznie 4): „For study completers in the control arm, eight of nine nonchronic wounds healed, and none of five chronic wounds. On the other hand, one of three nonchronic and three of 12 chronic foot ulcers had healed in the Granulox arm.”*

W analizie klinicznej odniesiono się do obserwowanych rozbieżności i różnych sposobów raportowania w formie przypisu pod tabelą. W celu umożliwienia uwzględnienia wyników badania HAWS w meta-analizie, biorąc pod uwagę ograniczenia związane z takim podejściem, przyjęto jedną z raportowanych

⁵ Serena T, Andersen C, Cole W, Garoufalos M, Frykberg R. Guidelines for the use of topical oxygen therapy in the treatment of hard-to-heal wounds based on a Delphi consensus. J Wound Care. 2021 Sep 1;30(Sup9):S30-S34. doi: 10.12968/jowc.2021.30.Sup9.S30. PMID: 34554851.

wartości za właściwą. Autorzy analizy na podstawie dostępnej treści publikacji badania HAWS nie są w stanie wskazać, która z wartości jest prawidłowa.

Mamy nadzieję, iż niniejsze pismo w sposób wyczerpujący i klarowny odpowiada na wskazane przez Państwa niezgodności względem minimalnych wymagań, a także pozwoliło wyjaśnić wszelkie wątpliwości i niejasności, na które uwagę zwrócili Analitycy Agencji.

Z poważaniem,

Agnieszka Klepacka
Specjalista ds. produktu i edukacji

Załączniki:

1. Oświadczenie producenta produktu dot. stosowania wyrobu medycznego Granulox
2. Oświadczenie dot. certyfikacji wyrobu medycznego Granulox
3. Zaktualizowane wersje analiz HTA dossier – analiza ekonomiczna (CUA), analiza wpływu na budżet płatnika (BIA)