



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Wniosek o objęcie refundacją wyrobu medycznego**  
**Granulox (hemoglobina w sprayu)**

**we wskazaniu:**

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach  
na dzień wydania decyzji

Analiza weryfikacyjna

Nr: WS.4230.1.2022

Data ukończenia: 6 maja 2022 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Mölnlycke Health Care Polska Sp. z o.o.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Mölnlycke Health Care Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Mölnlycke Health Care Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AK</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CDO</b>	ciągłe miejscowe dostarczanie tlenu normobarycznego do rany (ang. ontinuous delivery of non-pressurised oxygen)
<b>CEAP</b>	Clinical Ethilogic Anatomic Pathophysiologic
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DM</b>	cukrzyca (ang. diabetes mellitus)
<b>EGF</b>	naskórkowy czynnik wzrostu (ang. epidermal growth factor)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EST / E-STM</b>	elektrostymulacja (ang. electrical stimulation)
<b>EWN</b>	elektrostymulacja wysokonapięciowa
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-CSF</b>	czynnik stymulujący tworzenie granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBOT</b>	terapia tlenem hiperbarycznym (ang. hyperbaric oxygen therapy)
<b>HSE</b>	Health Service Executive
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób
<b>ICD-9</b>	Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>ICW</b>	Initiative Chronische Wunden
<b>IFU</b>	Instrukcja użytkowania wyrobu (ang. instruction for us)
<b>IPC</b>	przerywana kompresja pneumatyczna (ang. intermittent pneumatic compression)
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>KD</b>	kończyna dolna
<b>KLPR</b>	kompleksowe leczenie ran przewlekłych
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MDT</b>	terapia larwami (ang. maggot debridement therapy)
<b>MOIST</b>	Akronim opisujący schemat leczenia rany przewlekłej

<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Services
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, których zastosowanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowanie określonej interwencji przez określony czas prowadzi do wystąpienia jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to treat)
<b>NOS</b>	Skala oceny jakości badań nierandomizowanych ( ang. The Newcastle-Ottawa Scale)
<b>NPWT</b>	terapia ran przy użyciu podciśnienia (ang. negative pressure wound therapy)
<b>nRCT</b>	badania kliniczne bez randomizacji (ang. non-randomized clinical trial)
<b>NS</b>	brak istotności statystycznej
<b>PDGF</b>	płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. platelet-derived growth factor)
<b>PICOS</b>	Populacja, interwencja, komparatory, wynik/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>PTLR</b>	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>ROS</b>	reaktywne formy tlenu (ang. reactive oxygen species)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SCS</b>	stymulacja rdzenia kręgowego (ang. spinal cord stimulation)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SoC</b>	terapia standardowa (ang. standard of care)
<b>TCOM</b>	oksymetria przezskórna (ang. transcutaneous oximetry)
<b>TCOT</b>	transdermalna ciągła terapia tlenowa (ang. transdermal continuous oxygen therapy)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TGF-β</b>	transformujący czynnik wzrostu beta (ang. transforming growth factor β)
<b>THS</b>	hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)
<b>TIME</b>	Akronim wykorzystujący opis procesu leczenia ran przewlekłych

<b>TOT</b>	Miejscowe terapie tlenowe (ang. topical oxygen therapies)
<b>TWO<sub>2</sub></b>	Topical Wound Oxygen 2
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 poz. 463)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>Ustawa o wyrobach medycznych</b>	ustawa z dnia 20 maja 2010 r.o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1565)
<b>UVC</b>	terapia światłem ultrafioletowym (ang. ultraviolet light C)
<b>VAS</b>	skala wzrokowo-analogowa (ang. visual analogue scale)
<b>wartość p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WHS</b>	Wounds Healing Society
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wyrób medyczny</b>	wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 ust. 1 pkt 38 ustawy o wyrobach medycznych tj.: narzędzie, przyrząd, urządzenie, oprogramowanie, materiał lub inny artykuł, stosowany samodzielnie lub w połączeniu, w tym z oprogramowaniem przeznaczonym przez jego wytwórcę do używania specjalnie w celach diagnostycznych lub terapeutycznych i niezbędnym do jego właściwego stosowania, przeznaczony przez wytwórcę do stosowania u ludzi w celu: a) diagnozowania, zapobiegania, monitorowania, leczenia lub łagodzenia przebiegu choroby, b) diagnozowania, monitorowania, leczenia, łagodzenia lub kompensowania skutków urazu lub upośledzenia, c) badania, zastępowania lub modyfikowania budowy anatomicznej lub procesu fizjologicznego, d) regulacji poczęć – który nie osiąga zasadniczego zamierzonego działania w ciele lub na ciele ludzkim środkami farmakologicznymi, immunologicznymi lub metabolicznymi, lecz którego działanie może być wspomagane takimi środkami art. 2 ust. 1 pkt 38 ustawy o wyrobach medycznych
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne: Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym i terapeutycznym, CZĘŚĆ I. Warszawa, czerwiec 2021 Wersja 1.0
<b>ZSC</b>	zespół stopy cukrzycowej

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1 Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1 Korespondencja w sprawie .....	10
2.2 Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3 Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1 Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1 Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.1.3 Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1 Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2 Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3 Ocena analityków Agencji .....	14
3.2 Problem zdrowotny .....	17
3.2.1 Rola tlenu w procesie leczenia ran .....	20
3.3 Liczebność populacji wnioskowanej .....	21
3.3.1 Analiza dostępnych danych z baz NFZ .....	21
3.3.2 Analiza opinii ekspertów .....	23
3.4 Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	24
3.4.1 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	24
3.4.2 Opinie ekspertów .....	41
3.5 Refundowane technologie medyczne .....	43
3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	45
<b>4 Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>47</b>
4.1 Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	47
4.1.1 Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	47
4.1.2 Ocena strategii wyszukiwania .....	48
4.1.3 Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	49
4.1.3.1 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	50
4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	56
4.1.4 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	58
4.2 Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawcy .....	59
4.2.1 Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	59
4.2.1.1 Wyniki analizy skuteczności .....	59

4.2.1.2	Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	65
4.2.2	Informacje na podstawie innych źródeł.....	67
4.2.2.1	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	67
4.2.2.2	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	67
4.2.3	Komentarz Agencji.....	67
<b>5</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>79</b>
5.1	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	79
5.1.1	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	79
5.1.2	Dane wejściowe do modelu .....	79
5.2	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	83
5.2.1	Wyniki analizy podstawowej .....	84
5.2.2	Wyniki analizy progowej .....	84
5.2.3	Wyniki analiz wrażliwości.....	85
5.3	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	88
5.3.1	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	89
5.3.2	Ocena danych wejściowych do modelu .....	90
5.3.3	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	91
5.3.4	Obliczenia własne Agencji .....	94
5.4	Komentarz Agencji .....	95
<b>6</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>97</b>
6.1	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	97
6.1.1	Opis modelu wnioskodawcy .....	97
6.1.2	Dane wejściowe do modelu .....	98
6.2	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	100
6.3	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	102
6.3.1	Ocena modelu wnioskodawcy .....	103
6.3.2	Wyniki analiz wrażliwości.....	104
6.3.3	Obliczenia własne Agencji .....	108
6.3.4	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń .....	109
6.4	Komentarz Agencji .....	109
<b>7</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>111</b>
<b>8</b>	<b>Opinie eksperckie odnośnie wnioskowanej technologii i problemu zdrowotnego.....</b>	<b>112</b>
<b>9</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>115</b>
<b>10</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>116</b>
<b>11</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>117</b>
<b>12</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>118</b>
<b>13</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>128</b>
<b>14</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>131</b>
<b>15</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>132</b>

**16 Załączniki..... 135**



# 1 Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.02.2022  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3729.2021.5.ELA

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wyrobu medycznego
- 

Wnioskowana technologia:

- wyrób medyczny:
  - Granulox (hemoglobina w sprayu), aerozol, 1 sztuka – pojemnik 12 ml, kod GTIN: 42517781011130

Wnioskowane wskazanie:

- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- [redacted]
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

**Podmiot odpowiedzialny:**

Hälsa Pharma GmbH  
Maria-Goeppert-Str. 5  
D-23562 Lübeck  
Germany

---

**Wnioskodawca**

Mölnlycke Health Care Polska Sp. z o.o.  
ul. Przasnyska 6B  
01-756 Warszawa

---

## 2 Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1 Korespondencja w sprawie

#### Zlecenie Ministra Zdrowia

Pismem z dnia 28.02.2022 r., znak PLR.4500.3729.2021.5.ELA (data wpływu do AOTMiT 28.02.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w trybie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją wyrobu medycznego:

- Granulox, hemoglobina w sprayu, aerozol, 1 sztuka – pojemnik 12 ml, kod GTIN: 42517781011130

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego.

#### Korespondencja z wnioskodawcą

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.03.2022 r., znak WS.4230.1.2022.AW.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 15.04.2022 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 13 niniejszej analizy.

#### Dodatkowa korespondencja w sprawie

Pismem z dn. 10.03.2022 r. (znak: WS.4230.1.2022.AW.2) wystąpiono do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) z prośbą o udostępnienie informacji dotyczących wyrobu medycznego Granulox oraz innych wyrobów medycznych zawierających hemoglobinę do stosowania miejscowego w leczeniu ran przewlekłych, zgłoszonych do Prezesa URPL jako wyroby medyczne wprowadzone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Odpowiedź otrzymano dn. 21.03.2022 r. pismem znak DIM.461.76.2022.MP.1.

**Eksperci kliniczni oraz stowarzyszenie pacjentów.** Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych oraz jednej organizacji pacjenckiej.

### 2.2 Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla wyrobu medycznego Granulox (Hemoglobina w aerozolu) do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych. ██████████ Kraków, listopad 2021, wersja 1.0
- Analiza kliniczna dla wyrobu medycznego Granulox (Hemoglobina w aerozolu) do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych. ██████████ Kraków, listopad 2021, wersja 1.0
- Analiza ekonomiczna dla wyrobu medycznego Granulox (Hemoglobina w aerozolu) do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych. ██████████ Kraków, listopad 2021, wersja 2.0
- Analiza wpływu na budżet dla wyrobu medycznego Granulox (Hemoglobina w aerozolu) do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych. ██████████ Kraków, listopad 2021, wersja 2.0
- Analiza racjonalizacyjna dla wyrobu medycznego Granulox (Hemoglobina w aerozolu) do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych. ██████████ Kraków, listopad 2021, wersja 1.0
- Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia niezgodności w analizach HTA. Warszawa, dnia 15.04.2022 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 13 niniejszej analizy.

## 3 Problem decyzyjny

### 3.1 Technologia wnioskowana

#### 3.1.1 Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego wyrobu medycznego

<b>Nazwa ze zlecenia MZ, opis, kod GTIN</b>	Granulox, hemoglobina w sprayu, aerozol, 1 sztuka -pojemnik 12 ml, kod GTIN: 4251778101130
<b>Klasa wyrobu medycznego</b>	klasa III
<b>Skład</b>	hemoglobina karbonylowa 10%, fenoksyetanol 0,7%, chlorek sodu 0,9%, N-acetylocysteina 0,05% oraz woda.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
<b>Sposób użycia</b>	Najważniejsze zalecenia dotyczące rozpylania wyrobu Granulox na oczyszczoną ranę: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trzymać dyszę w odległości od 5 do 10 cm od rany i rozpylać środek do momentu, aż rana zostanie całkowicie pokryta cienką warstwą. Rozpylanie przez 1–2 sekundy zwykle wystarcza na pokrycie obszaru rany o wymiarach 2 × 3 cm.</li> <li>• Produkt należy nakładać przy każdej zmianie opatrunku lub co najmniej raz na trzy dni.</li> <li>• Po użyciu ranę pokryć nowym, przepuszczającym wilgoć opatrunkiem.</li> <li>• Jedno opakowanie Granulox wystarcza maks. na 30 zastosowań w zależności od wielkości rany. Opróżnia 99 % zawartości.</li> </ul> Po otwarciu można stosować preparat Granulox do upływu terminu ważności.
<b>Mechanizm działania</b>	Granulox dostarcza do rany wymaganą ilość tlenu metodą dyfuzji. Od momentu rozpylenia preparatu Granulox wysoce oczyszczona hemoglobina zaczyna wiązać tlen z otoczenia. Hemoglobina wysycona tlenem przenika przez wysięk. Tlen dyfunduje do łożyska rany dzięki gradientowi stężeń, a cząsteczka hemoglobiny jest uwalniania, w celu ponownego związania się z tlenem. Ta właściwość hemoglobiny pozwala na zwielokrotnienie cyklu wiązania i uwalniania tlenu. Zwiększona podaż tlenu do podstawy rany wspomaga jej gojenie.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulox nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, ponieważ nie badano jego stosowania w tej grupie pacjentów.</li> <li>• Granulox nie powinien być stosowany jednocześnie z lekami miejscowymi, np. antybiotykami, ponieważ nie ma dostępnych danych na temat potencjalnych interakcji z hemoglobina.</li> </ul>
<b>Środki ostrożności</b>	Nie używać wraz z foliami okluzyjnymi z tworzywa sztucznego oraz hydrokoloidami.
<b>Specjalne instrukcje dotyczące użytkowania</b>	Granulox może być używany przez personel medyczny lub osoby leżące pod nadzorem pracowników służby zdrowia. Nadaje się do wielokrotnego użytku. Warunkiem wstępnym stosowania jest właściwe leczenie chorób pierwotnych. W przypadku przewlekłych ran tętnicznych należy uprzednio wykorzystać wszystkie alternatywy dla poprawy przepływu krwi. Przed rozpoczęciem leczenia z użyciem Granulox wymagane jest odpowiednie oczyszczenie rany. Niektóre antyseptyki ran pogarszają skuteczność Granulox. Dlatego też po zastosowaniu środka odkażającego i odpowiednim oczyszczeniu rany należy dokładnie przepłukać łożysko rany roztworem fizjologicznym.
<b>Specjalne instrukcje dotyczące przechowywania</b>	Granulox należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C. Podczas użytkowania Granulox można przechowywać w temperaturze pokojowej (maks. 25°C). Jeśli Granulox jest używany codziennie, pojemnik można przechowywać w temperaturze pokojowej do momentu jego opróżnienia. Maksymalny czas przechowywania w temperaturze pokojowej nie może przekraczać 6 tygodni.

Źródło: Informacje ze strony dystrybutora, Link: <https://www.molnlycke.pl/produkty-i-rozwiazania/granulox/>

Instrukcja użytkowania złożona wraz z wnioskiem refundacyjnym

Zgodnie z dokumentem „Granulox User Guidance” zamieszczonym na stronie producenta<sup>1</sup>, preparat Granulox może być stosowany na rany po uprzednim ich oczyszczeniu i opracowaniu (usunięciu infekcji, nadmiaru wydzieliny, biofilmu oraz martwicy). Możliwe jest zastosowanie preparatu podczas większości etapów procesu gojenia rany, tj. podczas zapalenia (ang. inflammation), granulacji (ang. granulation), epitelializacji

<sup>1</sup> <https://www.molnlycke.pl/SysSiteAssets/master-and-local-markets/documents/master/wound-care-documents/oxygen-therapy/granulox-user-guidance-one-pager-2019hqim000906.pdf> [dostęp 11.04.2022]

(ang. epithelization). Producent nie zaleca stosowania wyrobu Granulox podczas fazy remodelingu (ang. remodelling). Wyrób Granulox należy stosować aż do czasu zamknięcia rany.

Dodatkowo terapia z zastosowaniem hemoglobiny w sprayu jest kompatybilna z innymi standardowymi terapiami stosowanymi podczas leczenia ran przewlekłych dostępnymi na rynku tj.: chemioterapią, kompresjoterapią, terapią tlenem hiperbarycznym (HBOT), lokalną terapią tlenem (TOT, TCOT), terapią podciśnieniową (NPWT), radioterapią, w przypadku przeszczepu skóry oraz antybiotykoterapii ogólnej.

Zgodnie z IFU jedno opakowanie Granulox wystarcza maks. na 30 zastosowań w zależności od wielkości rany (opróżnia 99% zawartości). Rozpylanie przez 1–2 sekundy zwykle wystarcza na pokrycie obszaru rany o wymiarach 2×3 cm. Tym samym maksymalny czas stosowania jednego opakowania wyrobu Granulox będzie zależał od: wielkości rany, częstości wymiany opatrunków (czyli częstości podawania preparatu z hemoglobina) oraz szybkości gojenia się rany (zmniejszania powierzchni rany).

### **Komentarz analityków Agencji:**

Warto wskazać, że w instrukcji użytkownika (IFU, ang. instruction for use) wyrobu Granulox dostępnej na stronie firmy Mölnlycke<sup>2</sup> na dzień złożenia wniosku widniała informacja: Przed rozpoczęciem stosowania produktu Granulox lekarz lub fachowy personel medyczny powinien wyjaśnić użytkownikowi, w jaki sposób się go stosuje. Natomiast w instrukcji złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym jest informacja, że: Granulox może być używany przez personel medyczny lub osoby leżące pod nadzorem pracowników służby zdrowia. Powodowało to niejasność w zakresie możliwości samodzielnego stosowania wnioskowanego produktu przez pacjentów.

Agencja wystąpiła do wnioskodawcy z prośbą o doprecyzowanie kto może stosować wyrób Granulox. Otrzymano oświadczenie, że Granulox może być stosowany przez personel medyczny lub osoby niewykwalifikowane (laików, ang. lay persons) pod nadzorem pracowników służby zdrowia i nadaje się do wielokrotnego użytku. Zgodnie z instrukcją użytkownika nie jest wymagane szkolenie w zakresie obsługi wyrobu. W badaniu Hunt 2018 samoopieka prowadzona przez pacjenta została wprowadzona jako element terapii. W powyższym badaniu wzięło udział łącznie 200 pacjentów, a wyniki wykazały, że wyrób był wystarczająco łatwy w użyciu, aby umożliwić pacjentom jego prawidłowe użytkowanie.

Ponadto wnioskodawca wskazał, że *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.* Dodatkowo wnioskodawca wskazał na błędy w tłumaczeniu obowiązującego IFU na język polski. Określenie (ang. lay persons) było niewłaściwie przetłumaczone, dlatego w IFU dołączonym do wniosku widnieje określenie „osoby leżące pod nadzorem pracowników służby zdrowia”, a nie „osoby niewykwalifikowane pod nadzorem pracowników służby zdrowia”.

Podsumowując, z oświadczenia wnioskodawcy wynika, że Granulox może być stosowany przez personel medyczny lub osoby niewykwalifikowane pod nadzorem pracowników ochrony zdrowia. Ponadto zgodnie z dokumentem „Granulox User Guidance” preparat Granulox może być stosowany na rany po uprzednim ich oczyszczeniu i opracowaniu (usunięciu infekcji, nadmiaru wydzieliny, biofilmu oraz martwicy). Jednakże zdaniem wnioskodawcy ewentualne podanie wyrobu Granulox w sposób odbiegający od zapisów IFU, tj. samodzielnie przez pacjenta lub opiekuna bez nadzoru pracownika ochrony zdrowia, nie miałoby negatywnego wpływu na osiągnięte cele terapeutyczne czy profil bezpieczeństwa. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu podawanego samodzielnie wykazano w ramach badania Hunt 2018. 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.

W opinii ankietowanego eksperta [REDACTED] wyrób Granulox, jest na tyle bezpieczny i łatwy w użyciu, że może być stosowany przez pacjenta w domu, choć ekspert wskazuje, że potencjalnym problemem ze stosowaniem wyrobu Granulox może być *brak prawidłowego oczyszczenia łożyska rany z martwicy oraz biofilm w ranie przed aplikacją.*

<sup>2</sup> <https://www.molnlycke.pl/produkty-i-rozwiazania/granulox/>

### 3.1.1.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Agencja otrzymała od URPL certyfikat zgodności dla wyrobu Granulox wydany przez jednostkę notyfikowaną MEDCERT. Był on dołączony do pierwszego zgłoszenia wyrobu do URPL dnia 26.04.2016 r. przez firmę HEXANOVA Spółka z o.o. Jednakże data ważności powyższego certyfikatu wygasła dnia 03.04.2017 r. Z uwagi na powyższe Agencja wystąpiła do URPL, jak i do wnioskodawcy, z prośbą o przesłanie aktualnego certyfikatu zgodności.

W odpowiedzi firma Mölnlycke Health Care Polska Sp. z o.o. wskazała, że ze względów administracyjnych aktualny certyfikat wydany przez jednostkę notyfikowaną zostanie dostarczony w późniejszym terminie (szczegóły opisano w tabeli poniżej). Z uwagi na powyższe wątpliwości analityków Agencji budzi brak jasności w kwestii posiadania przez wnioskodawcę ważnego certyfikatu dla wyrobu medycznego Granulox. Zdaniem analityków Agencji konieczne jest dostarczenie przez wnioskodawcę aktualnego certyfikatu w najszybszym możliwym terminie.

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego wyrobu medycznego**

<b>Data pierwszego zgłoszenia do URPL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>19.07.2016 r. przez dystrybutora: HEXANOVA Spółka z o.o.</li> <li>28.10.2020 r. przez dystrybutora: Mölnlycke Health Care Polska Sp. z o.o.</li> </ul>
<b>Certyfikat zgodności</b>	<p>Data wystawienia certyfikatu zgodności dołączonego do pierwszego zgłoszenia wyrobu do URPL: 26.04.2016 r. (data wygaśnięcia: 03.04.2017 r.); jednostka notyfikowana MEDCERT, Niemcy (nr identyfikacyjny 0482).</p> <p>Wnioskodawca nie dostarczył aktualnego certyfikatu. Jednocześnie podał, że ze względów administracyjnych aktualny certyfikat wydany przez jednostkę notyfikowaną zostanie dostarczony w późniejszym terminie.</p> <p>Ponadto wnioskodawca dostarczył potwierdzenie wydane przez jednostkę notyfikowaną MEDCERT, w którym wskazano, że dla firmy Hälsa Pharma GmbH przeprowadzono wstępny audyt certyfikacji zgodnie z MDR aneks IX, rozdział I w dniach 3-5 maja 2021 r. Poprzednio wyrób medyczny Granulox został certyfikowany zgodnie z MDD i obecnie przechodzi ocenę zgodnie z MDR aneks IX, rozdział II przez audytora wiodącego.</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Granulox jest stosowany do leczenia ran przewlekłych, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>owrzodzenia żyłne kończyn dolnych,</li> <li>owrzodzenia tętnicze kończyn dolnych,</li> <li>owrzodzenie mieszane kończyn dolnych,</li> <li>owrzodzenia w zespole stopy cukrzycowej,</li> <li>wtórne gojenie ran pooperacyjnych,</li> <li>odleżyny.</li> </ul> <p>Granulox może być również stosowany na rany z martwicą rozplywną i zakażone po odpowiednim leczeniu.</p>

Źródło: Dane przekazane przez URPL w korespondencji znak DIM.461.76.2022.MP.1 z dnia 21.03.2022 r.

Instrukcja użytkowania złożona wraz z wnioskiem refundacyjnym

Materiały przesłane przez wnioskodawcę wraz z pismem z dnia 15 kwietnia 2022 r.

### 3.1.1.3 Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wyrób medyczny Granulox (hemoglobina w sprayu) nie podlegał dotychczas ocenie Agencji.

## 3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1 Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania**

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	██████████
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
<b>Poziom odpłatności</b>	██████████

Grupa limitowa	

### 3.1.2.2 Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
--	---

#### Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie z ulotką przekazaną wraz z wnioskiem refundacyjnym wyrób medyczny Granulox jest stosowany do leczenia ran przewlekłych, takich jak:

- owrzodzenia żyłne kończyn dolnych,
- owrzodzenia tętnicze kończyn dolnych,
- owrzodzenie mieszane kończyn dolnych,
- owrzodzenia w zespole stopy cukrzycowej,
- wtórne gojenie ran pooperacyjnych,
- odleżyny.

Granulox może być również stosowany na rany z martwicą rozplywną i zakażone po odpowiednim leczeniu.

### 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne brzmi „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” i tym samym obejmuje wskazania do stosowania podane w instrukcji użytkowania wyrobu Granulox. Tym samym produkt Granulox może być stosowany w różnych typach ran przewlekłych.

Należy zwrócić uwagę, iż definicja rany przewlekłej nie jest jednoznaczna. Wg Szewczyk 2012 jeśli uszkodzenie skóry utrzymuje się dłużej niż 6 tygodni lub często się odnawia, definiujemy je jako ranę przewlekłą. Podobnie w kryteriach kwalifikacji do świadczenia Kompleksowe leczenie ran przewlekłych (KLPR-2) ranę przewlekłą zdefiniowano jako ranę, która pomimo zastosowania leczenia miejscowego nie uległa wygojeniu w czasie dłuższym niż 6 tygodni od jej wystąpienia. Wyjątek stanowi rana rozpoznana, w ramach zespołu stopy cukrzycowej od II stopnia w skali PEDIS utrzymująca się ponad 2 tygodnie od pierwszej udokumentowanej wizyty rozpoczynającej proces leczenia. Jednakże zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran z 2021, poprzednio używany termin „rana przewlekła” powinno się zastąpić określeniem „rana trudno gojąca się”. Pojęcie „rana trudno gojąca się” odnosi się do sytuacji, gdy rana charakteryzująca się wysiękiem, zmianami martwiczymi, biofilmem, ulega zwiększeniu od 3. dnia od jej powstania, a nie od 6. tygodni, jak arbitralnie przyjmowano wcześniej. Zmiana terminologii dotyczy wszystkich ran, u których podłoża leżą choroby ogólnoustrojowe, a także ran towarzyszących procesowi rozrostu nowotworowego, chorobom autoimmunologicznym oraz stanów będących wynikiem urazów.

Z uwagi na powyższe wskazanie wnioskowane jest nieprecyzyjne co do czasu po którym, licząc od powstania rannym, można zastosować wyrób Granulox.

Z badań pierwotnych włączonych do AKL wnioskodawcy wynika, że preparat Granulox stosowano w większości przypadków, poza badaniem Hunt 2018, na rany które nie uległy wygojeniu przez co najmniej 4 tygodnie. Populację w badaniach RCT stanowili pacjenci z owrzodzeniami stóp (badanie HAWS 2021) oraz owrzodzeniami



nóg (badanie Arenbergerova 2013 i badanie Arenberger 2011). Natomiast w badaniach obserwacyjnych populację stanowiły osoby z owrzodzeniami stopy cukrzycowej (Hunt 2016), z ranami przewlekłymi o różnej etiologii (Hunt 2017) oraz z ranami z martwicą rozplywną o różnej etiologii (Hunt 2018). Wśród osób leczonych w badaniu Hunt 2017 i badaniu Hunt 2018 były osoby: z ranami urazowymi, owrzodzeniami żylnymi nogi, owrzodzeniami w zespole stopy cukrzycowej, oparzeniami, ranami pooperacyjnymi i odleżynami. Tym samym badania RCT dostarczają dowodów o skuteczności wyrobu Granulox wyłącznie w leczeniu owrzodzeń nóg i brakuje dobrej jakości badań klinicznych dotyczących innych typów ran trudno gojących się.

### Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowana cena zbytu netto dla Granulox (hemoglobina w sprayu, kod GTIN 4251778101130) to [redacted]  
Tym samym cena detaliczna wyniesie [redacted].

Wyrób ma być dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Należy zaznaczyć, że wnioskowane jest finansowanie wyrobu Granulox w ramach wykazu otwartego choć konieczne jest zaangażowanie pracownika ochrony zdrowia w jego aplikację. Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w rozdziale 3.1.1.1, nie jest jasne, czy i w jakim zakresie pacjent będzie mógł samodzielnie stosować wyrób Granulox. W opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję obecnie samodzielnie opatrunki wymienia 30% pacjentów, 20% korzysta z pomocy pielęgniarki przy wymianie opatrunków w domu, a 50% wymienia opatrunki w warunkach ambulatoryjnych. Z uwagi na konieczność oczyszczenia i opracowania rany przed nałożeniem wyrobu Granulox, samodzielne stosowanie tego preparatu przez pacjentów może być ograniczone.

Wnioskodawca deklaruje, że wyrób Granulox kwalifikuje się do [redacted]. Wskazany przez wnioskodawcę poziom odpłatności produktu Granulox jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji,

[redacted] Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności.

Warto wskazać, że obecnie wyrób medyczny Granulox jest do nabycia przez pacjenta bez recepty. Ponadto w domenie publicznej widnieją informacje, że produkt Granulox [redacted] za opakowanie 12 ml (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej). Na stronach internetowych dwóch aptek widnieje nazwa wcześniejszego dystrybutora wyrobu Granulox – HEXANOVA. W piśmie do Agencji wnioskodawca (firma Mölnlycke Health Care Polska Sp. z o.o.) wskazał, że *Aktualnie produkt leczniczy Granulox nie jest dostępny w aptekach internetowych wskazujących cytowaną [redacted] cenę preparatu. Produkt Granulox nie został usunięty przez poprzedniego dystrybutora (Hexanova) i jest on niedostępny w magazynach.*

Dodatkowo informacje z domeny publicznej wskazują na bardzo małą dostępność produktu w aptekach. Na dzień 13.04.2022 r. portale gdziepolek.pl i ktomalek.pl informują, że wyrób Granulox jest dostępny wyłącznie w jednej aptece w Warszawie.

Tabela 5. Ceny wyrobu Granulox widoczne w domenie publicznej

Źródło	Cena produktu Granulox (aerozol z hemoglobina), 12 ml	Producent	Link
Apteka internetowa Olmed	365,00 zł	HEXANOVA	<a href="https://www.aptekaolmed.pl/produkt/granulox-aerozol-z-hemoglobina-12-ml-73628,73628.html">https://www.aptekaolmed.pl/produkt/granulox-aerozol-z-hemoglobina-12-ml-73628,73628.html</a> [dostęp 13.04.2022 r.]
Apteka internetowa wapteka.pl	368,79 zł	Hälsa Pharma GmbH	<a href="https://www.wapteka.pl/granulox-aerozol-z-hemoglobina-12-ml-31169,p">https://www.wapteka.pl/granulox-aerozol-z-hemoglobina-12-ml-31169,p</a> [dostęp 13.04.2022 r.]
Apteka internetowa apteka-melissa.pl	368,80 zł	HEXANOVA	<a href="https://www.apteka-melissa.pl/produkt/granulox-aerozol-z-hemoglobina-12-ml,38013.html">https://www.apteka-melissa.pl/produkt/granulox-aerozol-z-hemoglobina-12-ml,38013.html</a> [dostęp 13.04.2022 r.]
Inteligentna wyszukiwarka leków Indeks24.pl	435,00 zł	bd	<a href="https://indeks24.pl/leki/granulox-aerozol-poj-12-ml,34296">https://indeks24.pl/leki/granulox-aerozol-poj-12-ml,34296</a> [dostęp 13.04.2022 r.]

<sup>3</sup> Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r.

Link: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210001690/O/D20211690.pdf>

## Grupa limitowa

Na liście refundacyjnej na dzień 1 maja 2022 r. nie ma innych wyrobów medycznych zawierających hemoglobinę do stosowania miejscowego w leczeniu ran przewlekłych. Ponadto nie ma innych wyrobów medycznych, których działanie polega na dostarczeniu tlenu do rany. Wśród refundowanych wyrobów medycznych w przewlekłych owrzodzeniach znajdują się opatrunki przydzielone do 14 grup limitowych:

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

Zgodnie z art. 15. ust. 2 do grupy limitowej kwalifikuje się wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- a) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- b) podobnej skuteczności.

Przedstawione w ramach analizy klinicznej (AKL) dołączonej do wniosku dowody klinicznie nie dotyczą porównania wyrobu Granulox z opatrunkami specjalistycznymi, które są obecnie refundowane w Polsce. Tym samym nie można określić czy wyrób medyczny Granulox ma podobną skuteczność do refundowanych aktualnie opatrunków.

W badaniach uwzględnionych w AKL Granulox stosowano w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem, a w grupie kontrolnej stosowano wyłącznie standardowe postępowanie z lub bez placebo. Dostępne dowody wskazują, że dodanie wyrobu Granulox do terapii standardowej wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. Należy jednak podkreślić, że standardowe postępowanie różniło się w badaniach wyrobu Granulox. Standardową opieką w badaniach randomizowanych była kompresjoterapia (Arenbergerova 2013), usunięcie tkanki martwiczej, antybiotykoterapia, odciążenie kończyny dolnej (HAWS 2021) oraz zastosowanie odpowiednich opatrunków. W publikacji Arenberger 2011 nie podano co stanowiło terapię standardową. W badaniach obserwacyjnych jako standardową terapię stosowano wcześniejsze metody leczenia oraz oczyszczanie rany w zależności od potrzeby. W badaniu Hunt 2016 dodatkowo uwzględniono w obu grupach środki odciążające tj. buty chirurgiczne, powietrzne, piankowe i opatrunki gipsowe.

Zebrane w ramach AKL dowody naukowe nie przedstawiają informacji czy wyrób Granulox dostarczyłby dodatkowego efektu zdrowotnego gdyby w ramach terapii standardowej stosowano najnowsze opatrunki specjalistyczne. Jednakże zgodnie z wytycznymi klinicznymi terapie tlenowe, w tym wyrób Granulox, są terapiami addytywnymi w leczeniu ran przewlekłych. Przeznaczeniem wyrobu Granulox jest zwiększenie utlenowania rany. Obecnie na liście refundacyjnej nie ma opatrunków lub żeli czy preparatów zawierających nośnik tlenu, czyli miejscowych terapii poprawiających utlenowanie rany, tym samym zdaniem analityków Agencji



należy zwrócić uwagę na ceny zbytu wyrobu Granulox w innych państwach, przedstawione w wniosku refundacyjnym. Cena zbytu wyrobu Granulox w krajach UE i EFTA zawiera się w zakresie

Zarówno Norwegia jak i Belgia mają znacznie wyższy poziom PKB per capita od Polski. Z danych Eurostat<sup>4</sup> wynika, że w 2021 r. poziom PKB per capita Norwegii był ponad 5-krotnie wyższy od polskiego, a Belgii ponad 2,6-krotnie wyższy od polskiego.

Ponadto odnaleziono aktualne ceny rynkowe wyrobu Granulox w państwach europejskich, . Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Ceny detaliczne w państwach europejskich

Państwo	Cena oryginalna	Cena w przeliczeniu na zł*	Źródło
Belgia	100,40 €	468,45 zł	<a href="https://pharmabox.be/en/products/granulox-chronische-wonden-spray-12ml-3484052?lang=en">https://pharmabox.be/en/products/granulox-chronische-wonden-spray-12ml-3484052?lang=en</a>
	125,50 €	585,56 zł	<a href="https://apotheeksempels.be/pharmareserve/product/detail/3484052">https://apotheeksempels.be/pharmareserve/product/detail/3484052</a>
Czechy	3 019,00 Kč	572,40 zł	<a href="https://www.argomed.cz/granulox-12-ml-sprej-s-hemoglobinem.html">https://www.argomed.cz/granulox-12-ml-sprej-s-hemoglobinem.html</a>
Węgry	40 500,00 Ft	499,37 zł	<a href="https://gyogyaszati.hu/termekek/orvosi-muszerek/5/kezfertotlenitok-borfertotlenitok-fertotlenito-szappanok/109/page=4/granulox-haemoglobin-sebkezeslo-spray-12-ml/8527">https://gyogyaszati.hu/termekek/orvosi-muszerek/5/kezfertotlenitok-borfertotlenitok-fertotlenito-szappanok/109/page=4/granulox-haemoglobin-sebkezeslo-spray-12-ml/8527</a>
	46 951 Ft	578,91 zł	<a href="https://mpat.ka.hu/termek/granulox-kronikus-sebek-kezeles-es-szolgalo-spray-12ml/">https://mpat.ka.hu/termek/granulox-kronikus-sebek-kezeles-es-szolgalo-spray-12ml/</a>

\*Wartości przeliczone dla kursu średniego euro z dnia 5 maja 2022 r. podanego na stronie internetowej NBP (1 EUR = 4,6658 PLN), średniego kursu korony czeskiej (1 CZK = 0,1896 zł), średniego kursu forinta (Węgry) (100 HUF = 1,2330 zł)

Źródło: <https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html>

## 3.2 Problem zdrowotny

### Definicja

*Rana (łac. vulnus)* zgodnie z definicją słownikową to przerwanie anatomicznej ciągłości tkanek lub ich uszkodzenie pod wpływem czynnika uszkodzającego. Czynniki powodującymi powstawanie ran mogą być różnego typu urazy, proces chorobowy w tym niedokrwienie tętnicze, niewydolność żylna, zakażenia, zmiany troficzne (odleżyny). Wg Szewczyk 2012 jeśli uszkodzenie skóry utrzymuje się dłużej niż 6 tygodni lub często się odnawia, definiujemy je jako ranę przewlekłą. Jednakże nie ma jednej definicji rany przewlekłej, a kryterium czasowe, według którego możemy ją rozpoznawać, wynosi od 4 tyg. do 6 mies.

Zgodnie z aktualnie przyjętymi standardami i rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran, poprzednio używany termin „rana przewlekła” powinno się zastąpić określeniem „rana trudno gojąca się”. Dotyczy to okresu, od którego należy używać właściwych terminów: pojęcie „rana trudno gojąca się” (dawniej „rana przewlekła”) odnosi się do sytuacji, gdy rana charakteryzująca się wysiękiem, zmianami martwiczymi, biofilmem, ulega zwiększeniu od 3. dnia od jej powstania, a nie od 6. tygodni, jak arbitralnie przyjmowano wcześniej. Zmiana terminologii dotyczy wszystkich ran, u których podłoża leżą choroby ogólnoustrojowe, takie jak cukrzyca oraz przewlekła niewydolność żylna, proces miażdżycowy i choroba naczyń obwodowych, a także ran towarzyszących procesowi rozrostu nowotworowego, chorobom autoimmunologicznym oraz stanów będących

<sup>4</sup> Eurostat. Real GDP per capita.

Link: [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/SDG\\_08\\_10/bookmark/table?lang=en&bookmarkId=5ab74af8-2c9b-40a2-b5a4-580ffba3291](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/SDG_08_10/bookmark/table?lang=en&bookmarkId=5ab74af8-2c9b-40a2-b5a4-580ffba3291)

wynikiem urazów, w tym oparzenia, szczególnie u pacjentów z chorobami ogólnoustrojowymi wpływającymi istotnie na wydłużenie procesu gojenia rany.

Rany przewlekłe nie podlegają fizjologicznemu procesowi gojenia/leczenia. Pozostają one bardzo często w fazie zapalenia, która utrudnia lub uniemożliwia proces odnawiania się anatomicznej i funkcjonalnej integralności. Do czynników, które zaburzają proces prawidłowego gojenia rany, zalicza się: podeszły wiek, niedożywienie, cukrzycę, zakażenie, przewlekły stres, nikotynizm oraz stosowane leki.

W klasyfikacji ICD-10 nie wyróżnia się ran przewlekłych. W praktyce klinicznej pacjenci z niegojącymi się ranami mogą być określani kodami definiującymi chorobę pierwotną, w tym cukrzycę, miażdżycę tętnic kończyn, zapalenie żył, żylaki kończyn dolnych, zapalenie tkanki łącznej. Przykładowe kody ICD-10 przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przykładowe kody ICD-10 powiązane z przedmiotowym wskazaniem**

Kod ICD-10	Opis
E10.5	Cukrzyca insulinozależna (z powikłaniami w zakresie krążenia obwodowego)
E11.5	Cukrzyca insulinoniezależna (z powikłaniami w zakresie krążenia obwodowego)
E14.4	Cukrzyca nieokreślona (z powikłaniami neurologicznym)
E14.5	Cukrzyca nieokreślona (z powikłaniami w zakresie krążenia obwodowego)
E14.7	Cukrzyca nieokreślona (z wieloma powikłaniami)
I70.2	Miażdżycza tętnic kończyn
I73.1	Zakrzepowo-zarostowe zapalenie naczyń [Buergera]
I70.9	Uogólniona i nieokreślona miażdżycza
I80.2	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył innych naczyń głębokich kończyn dolnych
I83.0	Żylaki kończyn dolnych z owrzodzeniem
L89	Owrzodzenie odleżynowe
L97	Owrzodzenie kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej

Źródło: Klasyfikacja ICD-10; <https://cmhpc.pl/index.php/choilrp>; <https://cmhpc.pl/images/attachments/Oddzialy/ChOiLRP/icd10.pdf> [dostęp 01.04.2022]

Źródło: Szewczyk 2012, PTLR 2021, Kucharzewski 2017

### Klasyfikacja i podział ran przewlekłych

Warunki powstawania ran przewlekłych są bardzo zróżnicowane. Jednak ponad 90% wszystkich z nich należy do 3 kategorii:

- owrzodzeń żylnych,
- owrzodzeń w przebiegu cukrzycy,
- odleżyn.

Prócz w/w 3 głównych przyczyn powstawania ran przewlekłych wymienia się jeszcze owrzodzenia kończyn dolnych o etiologii tętniczej, mieszanej i innej.

#### Owrzodzenia żyłne

Owrzodzenie żyłne goleni należy do najczęstszych powikłań przewlekłej niewydolności żyłnej oraz zakrzepicy żył powierzchniowych i głębokich. Owrzodzenie jest końcowym stadium przewlekłej niewydolności żyłnej i stanowi pierwszą co do częstości przyczynę ran zlokalizowanych w obrębie kończyn dolnych. Z uwagi na to, że rany tego typu powstają zazwyczaj po niewielkim urazie, ubytek tkanek powierzchniowych jest dość płytki. Wielkość natomiast może być różna i w przypadku braku leczenia może nawet okalać całe podudzie. Rana ma kształt nieregularny oraz płaskie uniesione brzegi. Do klasyfikacji owrzodzeń goleni stosuje się klasyfikację CEAP (opierającą się na kryteriach klinicznych, etiologicznych, anatomicznych i patofizjologicznych) oraz klasyfikację Fontaine'a (oceniającą stopień niedokrwienia kończyny, w której najwyższy stopień IV charakteryzuje martwicę i owrzodzenie stopy na tle niedokrwieniowym).

#### Owrzodzenia w przebiegu cukrzycy – zespół stopy cukrzycowej

Zespół stopy cukrzycowej stanowi jedno z najcięższych powikłań cukrzycy, zwłaszcza w przypadku powstania rany. Destrukcja tkanek powierzchniowych i/ lub głębokich powstaje w następstwie neuropatii cukrzycowej

lub angiopatii. Rozwijają się najczęściej poniżej kostek. Owrzodzenia i rany w zespole stopy cukrzycowej stanowią najczęściej spotykany typ ran przewlekłych w praktyce klinicznej. Mogą one występować pod trzema postaciami:

- neuropatyczna stopa cukrzycowa – rany takie zlokalizowane są najczęściej na stronie podeszwy, miejscach o zwiększonym nacisku i ciśnieniu wewnętrznym stopy. Owrzodzeniom tego typu często towarzyszą inne objawy neuropatii cukrzycowej takie jak: brak wydzielania potu, zaburzenia czucia o dystalnej lokalizacji;
- niedokrwienna stopa cukrzycowa – zlokalizowane są w miejscach o najniższym ukrwieniu. Rany pojawiają się na dystalnych częściach kończyn: palce stopy, śródstopie, u chorych leżących również pięta;
- mieszana stopa cukrzycowa.

Zgodnie z wytycznymi PTD [PTD 2021] rekomenduje się klasyfikację owrzodzeń związanych z zespołem stopy cukrzycowej z zastosowaniem skali PEDIS oceniającej: ukrwienie, wielkość, drążenie rany oraz nasilenie infekcji i cechy neuropatii czuciowej oraz klasyfikacji SINBAD oceniającej: lokalizację, niedokrwienie, neuropatię, infekcję, powierzchnię i głębokość owrzodzenia.

### Odleżyny

Odleżyna to uszkodzenie skóry i tkanek leżących pod skórą, najczęściej na skutek długotrwałego lub powtarzalnego miejscowego ucisku. Siła nacisku powoduje ustanie mikrokrażenia skórno i zaburzenia w dostarczaniu tlenu do tkanek, a tym samym jej obumieranie. W wyniku tarcia w środowisku wilgotnym (mocz, pot, kał) dochodzi do maceracji naskórka i powstania rany. Powstała rana jest najczęściej widocznie odgraniczona od zdrowych tkanek, a na jej brzegach toczy się proces zapalny. W miarę postępu zakażenia dochodzi do oddzielenia tkanek martwiczych i powstania odleżyny. Dodatkowy wpływ czynników wewnętrznych przyspiesza i nasila rozwój odleżyny. Do najczęstszych czynników wewnętrznych należą: zaburzenia ze strony układu nerwowego (osłabienie czucia i reakcji na bodźce), choroby układu krążenia (miażdżyca) i zaburzenia przyswajania składników pokarmowych. Najczęstszym miejscem występowania rany odleżynowej jest dolna połowa ciała (70% wszystkich ran) oraz miejsca, gdzie kości najbardziej przylega do skóry. W zależności od pozycji ciała jaką pacjent najczęściej przyjmuje odleżyny powstają w okolicy: guzów kulszowych (5%), kości krzyżowej (40%), krętarzy (10%), kostek bocznych goleni (5%) oraz pięty (10%).

Najczęściej stosowaną klasyfikacją używaną do opisu ran odleżynowych jest skala Torrence'a, która określa poziom nasilenia zmian.

*Źródło: Krasowski 2008*

### **Epidemiologia**

Rany przewlekłe pojawiają się u osób w różnym wieku, najczęściej jednak dotyczą osoby starsze, po 60. roku życia. Problem trudno gojących się ran dotyczy około 20 milionów ludzi na całym świecie, a liczba ta może znacznie wzrosnąć z powodu coraz powszechniejszego występowania chorób cywilizacyjnych, takich jak otyłość i cukrzyca. W krajach rozwijających się, do których zaliczana jest Polska, odsetek osób borykających się z ranami przewlekłymi może oscylować w granicach 1–2%. Przekładając te wartości na populację Polski, liczba osób borykających się z problemem niegojących się ran może dotyczyć ok. 380–760 tys osób.

Ponadto dostępne prognozy wskazują, że proces starzenia się społeczeństwa będzie postępował. Z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) wynika, iż w 2020 roku osoby po 60. roku życia stanowiły blisko 25% polskiego społeczeństwa. Szacuje się, że w 2030 roku w Polsce liczba osób w wieku ≥85. roku życia może sięgać prawie 800 tysięcy.

*Źródło: Szewczyk 2012, AWA nr WS.4230.2.2021*

### **Rokowanie**

Starzejące się społeczeństwo, choroby cywilizacyjne oraz styl życia przyczyniają się do powiększania populacji osób borykających się z problemem ran przewlekłych. Stale wzrastająca liczba osób, u których rozpoznawana jest cukrzyca czy niewydolność krążenia stanowi problem, który w przyszłości spowoduje eskalację problemu ran przewlekłych.

Czynnikami źle rokującymi w aspekcie gojenia się rany są między innymi: zaawansowany wiek, a także choroby współistniejące, w tym nowotworowe, prowadzące do wyniszczenia i często zdarzające się urazy mechaniczne. Niezależnie od etiologii, w przebiegu owrzodzeń przewlekłych często dochodzi do infekcji. Spowalniają

one proces gojenia wydłużając znacząco czas leczenia, a w najpoważniejszych przypadkach prowadzić mogą do amputacji.

Warto wskazać, że u 33% chorych owrządzenie nawracają więcej niż dwa razy, a u 21% pojawia się częściej niż 6 razy w ciągu trwania choroby.

Źródło: AWA nr WS.4230.2.2021, Szewczyk 2011

### 3.2.1 Rola tlenu w procesie leczenia ran

Tlen odgrywa kluczową rolę w procesach naprawy tkanek stanowiąc dla nich swoiste paliwo. Procesy, które wymagają tlenu obejmują: oksydacyjne zabijanie bakterii i odporność na infekcje, syntezę kolagenu i fibroplazję, angiogenezę i epitelializację (opisane szczegółowo w tabeli poniżej).

**Tabela 8. Istotne role tlenu w procesie gojenia rany [Źródło: Bryant 2016]**

Etap procesu gojenia rany	Specyficzna rola tlenu
Zapalenie: kontrola namnażania się bakterii	Tlen jest substratem dla etapu enzymatycznego wytwarzania reaktywnych form tlenu przez leukocyty podczas fagocytozy
Proliferacja: angiogeneza	Miejscowe niedotlenienie tkanek i utleniacze indukują uwalnianie czynników wzrostu stymulujących angiogenezę
Proliferacja: synteza kolagenu i eksport komórkowy	Tlen z odpowiednią witaminą C jest niezbędny do enzymatycznej hydroksylacji prokolagenu w celu utworzenia potrójnej helisy, dojrzałej struktury kolagenu eksportowanej z fibroblastów.
	Produkcja i uwalnianie kolagenu są niezbędne do wzmocnienia tkanki.
Proliferacja: epitelializacja	Tlen i czynniki wzrostu są potrzebne do wytworzenia nowego śródbłonka.

Niedotlenienie tkanek rany występuje w pewnym stopniu w momencie urazu u każdego człowieka, niezależnie od wieku czy stanu zdrowia. Każde uszkodzenie tkanki zaburza ciągłość naczyń krwionośnych, a tym samym proces dostarczania tlenu. Wszystkie rany zatem są stosunkowo niedotlenione w centrum. Gdy tlen opuści czerwone krwinki w naczyniach włosowatych, dyfunduje do przestrzeni rany. Siłą napędową tej dyfuzji jest ciśnienie cząstkowe.

Miejscowe ciśnienie tlenu wpływa na gojenie się ran i kontrolę bakterii na kilka sposobów. Początkowo uszkodzona tkanka jest niedotleniona, jest to stan, który działa jako bodziec do naprawy. Jedyną potencjalną korzyścią umiarkowanej hipoksji jest zwiększony bodziec do angiogenezy. Jednak głównym problemem pozostaje przedłużające się miejscowe niedotlenienie tkanek przyczyniające się do powstawania powikłań. Główną rolą tlenu podczas procesu naprawy jest kontrolowanie namnażania się bakterii w miejscu rany. Podczas procesu naprawy, przed odbudową tkanki potrzebne jest wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez leukocyty do fagocytozy. Produkcja utleniaczy przez leukocyty wymaga tlenu cząsteczkowego i obecności tlenu w tkankach na poziomie 45–80 mmHg do 300 mmHg. Prócz roli w kontrolowaniu rozrostu bakterii, reaktywne formy tlenu pełnią inne role w procesie gojenia, w tym działanie jako sygnały chemiczne i mitogeny dla fibroblastów i innych komórek, indukowanie adhezji komórkowej w neutrofilach i makrofagach oraz ekspresji komórkowej czynników wzrostu, które są krytyczne dla procesu naprawy. Czynniki wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEG-f), który stymuluje angiogenezę, jest jednym z czynników uwalnianych w odpowiedzi na niedotlenienie, zwiększone poziomy niedotlenienia, produkcję reaktywnych form tlenu. Poprzez te procesy reaktywne formy tlenu pomagają koordynować proces naprawy tkanek.

Podsumowując, tlen jak i jego pochodne (ozon, ROS) odgrywają kluczową rolę w procesie gojenia ran. Wpływają na regulację poziomu interleukin, czynników wzrostu, a także czynników pozapalnych w miejscu rany poprawiając tym homeostazę. Pierwiastek ten zapobiega także infekcji oraz poprawia proces naprawczy.

Trudno gojące się rany to sprawdzian dla dzisiejszej medycyny. W ostatnim czasie opracowano metody terapeutyczne, które bazują na dostarczeniu tlenu i ozonu na rany przewlekłe. Metody takie jak: HBOT, mieszanki tlenowo-ozonowe, miejscowa tlenoterapia, wpływają pozytywnie na poprawę procesu gojenia.

Źródło: Bryant 2016, Klimek 2017

### 3.3 Liczebność populacji wnioskowanej

#### 3.3.1 Analiza dostępnych danych z baz NFZ

Populację docelową dla wyrobu Granulox stanowią osoby z przewlekłymi ranami, w tym owrzodzeniami żylnymi, tętniczymi i mieszanymi kończyn dolnych, owrzodzeniami w zespole stopy cukrzycowej, odleżynami.

W trakcie prac nad AWA analitycy Agencji uzyskali dane z baz NFZ, które posłużyły do określenia przybliżonej liczby pacjentów w Polsce z ranami przewlekłymi. Z uwagi na trudność określenia kodów ICD-10 precyzyjnie wskazujących populację docelową, analizę danych z baz NFZ przeprowadzono w dwóch wariantach. W wariantcie szerszym (wariant 1.) posłużono się wszystkimi kodami ICD-10 widniejącymi na stronie Oddziału Chirurgii Ogólnej i Leczenia Ran Przewlekłych Centrum Medycznego HCP z Poznania<sup>5</sup> oraz wszystkimi kodami ICD-9 86. i kodem 93.57, przedstawionymi w opisie świadczenia Kompleksowe leczenie ran przewlekłych 2 (KLRP-2) w załączniku nr 2 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 2013/2020<sup>6</sup>. Dane z powyższego ośrodka wybrano z uwagi na szeroki profil działalności i szczegółowe materiały informacyjne na stronie internetowej, w tym opublikowaną listę rozpoznań wg ICD-10, które są podstawą kwalifikacji do leczenia. W wariantcie węższym (wariant 2.) ograniczono kody ICD-10 i ICD-9 do przedstawionych poniżej. Na potrzeby wariantu 2. arbitralnie ograniczono kody ICD-10 z wariantu 1, tak aby wskazania w sposób bardziej dokładny odpowiadały populacji docelowej.

**Tabela 9. Wybrane kody ICD-10 i ICD-9 do określenia liczby pacjentów z ranami przewlekłymi w ramach wariantu węższego (wariant 2)**

Wybrane kody ICD-10		Wybrane kody ICD-9	
E10.5	Cukrzyca insulinozależna (z powikłaniami w zakresie krążenia obwodowego)	86.221	Oczyszczenie przez wycięcie zdewitalizowanej tkanki
E10.6	Cukrzyca insulinozależna (z innymi określonymi powikłaniami)	86.222	Wycięcie martwiczej tkanki
E11.5	Cukrzyca insulinoniezależna (z powikłaniami w zakresie krążenia obwodowego)	86.223	Wycięcie wilgotnej tkanki martwiczej
E11.6	Cukrzyca insulinoniezależna (z innymi określonymi powikłaniami)	86.229	Oczyszczenie (wycięcie) rany, zakażenia, oparzenia – inne
E12.5	Cukrzyca związana z niedożywieniem (z powikłaniami w zakresie krążenia obwodowego)	86.271	Usunięcie tkanki martwiczej
E13.5	Inne określone postaci cukrzycy (z powikłaniami w zakresie krążenia obwodowego)	86.272	Usunięcie wilgotnej tkanki martwiczej
E14.4	Cukrzyca nieokreślona (z powikłaniami neurologicznymi)	86.281	Usunięcie zdewitalizowanej tkanki, martwicy lub wilgotnej tkanki martwiczej przez szczoteczkiwanie
E14.5	Cukrzyca nieokreślona (z powikłaniami w zakresie krążenia obwodowego)	86.283	Usunięcie zdewitalizowanej tkanki, martwicy lub wilgotnej tkanki martwiczej przez zdrapanie
E14.7	Cukrzyca nieokreślona (z wieloma powikłaniami)	86.284	Usunięcie zdewitalizowanej tkanki, martwicy lub wilgotnej tkanki martwiczej przez przemycie
E14.8	Cukrzyca nieokreślona (z nieokreślonymi powikłaniami)	86.289	Inne oczyszczenie rany, zakażenia lub oparzenia bez wycinania
I70.2	Miażdżyca tętnic kończyn	93.57	Założenie opatrunku na ranę – inne
I73.1	Zakrzepowo-zarostowe zapalenie naczyń [Buergera]	-	-
I73.8	Inne określone choroby naczyń obwodowych	-	-
I70.9	Uogólniona i nieokreślona miażdżyca	-	-
I80.2	Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył innych naczyń głębokich kończyn dolnych	-	-
I83.0	Żylaki kończyn dolnych z owrzodzeniem	-	-
I83.2	Żylaki kończyn dolnych z owrzodzeniem i zapaleniem	-	-
I87.0	Zespół pozakrzepowy	-	-

<sup>5</sup> <https://cmhcp.pl/images/attachments/Oddzialy/ChOiLRP/icd10.pdf>

<sup>6</sup> Zarządzenia Prezesa NFZ 213/2020/DSOZ z dnia 31.12.2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie

Link: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-2132020dsoz,7285.html>



Wybrane kody ICD-10		Wybrane kody ICD-9	
L97	Owrzodzenie kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej	-	-
L08.8	Inne określone miejscowe zakażenia skóry i tkanki podskórnej	-	-
L08.9	Miejscowe zakażenia skóry i tkanki podskórnej, nieokreślone	-	-
L89	Owrzodzenie odleżynowe	-	-
L97	Owrzodzenie kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej	-	-
T79.3	Zakażenie rany pourazowej, niesklasyfikowane gdzie indziej	-	-
T87.4	Zakażenie po amputacji kikuta	-	-
T87.5	Martwica po amputacji kikuta	-	-

Ponadto jako kryterium przewlekłości rany przyjęto, że realizacja procedur ICD-9 w danym roku musiała odbywać się przez okres dłuższy niż 28 dni (4 tygodnie), bądź w przypadku, gdy odbywała się w okresie krótszym niż 28 dni musiała być realizowana także w roku poprzednim i/lub następnym.

Dane z baz NFZ pozyskane przy powyższych założeniach przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Liczebność populacji oszacowana na podstawie sprawozdawania kodów ICD-10 i procedur ICD-9 przez świadczeniodawców**

Definicja	2017	2018	2019	2020	2021 (I połowa)
Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z chorobą określoną kodem ICD-10 (rozpoznanie główne), u których zrealizowano procedury ICD-9 ( <b>szerszy zakres kodów, wariant 1</b> )	43 196	44 411	44 579	38 048	21 173
Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z chorobą określoną kodem ICD-10 (rozpoznanie główne), u których zrealizowano procedury ICD-9 ( <b>węższy zakres kodów, wariant 2</b> )	37 128	38 324	38 628	33 422	19 063

Ponadto z baz NFZ pozyskano dane dotyczące liczby pacjentów, którzy realizowali recepty na opatrunki specjalistyczne dostępne w refundacji aptecznej we wskazaniu przewlekłe owrzodzenia. Listę opatrunków zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. Zakres opatrunków porównano z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 marca 2021 r., 1 marca 2020 r., 1 marca 2019 r. oraz 1 marca 2018 r. W przypadku obecności na historycznych listach refundacyjnych opatrunków refundowanych we wskazaniu „przewlekłe owrzodzenia”, których nie było na liście refundacyjnej na dzień 1 marca 2022 r., zostały one uwzględnione w analizowanym zakresie opatrunków.

Z uwagi na fakt, że opatrunki specjalistyczne refundowane we wskazaniu przewlekłe owrzodzenia są refundowane także we wskazaniu Epidermolysis bullosa, pacjenci realizujący recepty na opatrunki specjalistyczne, dla których w bazach NFZ widniał kod ICD-10 Q81 Pęcherzowe oddzielanie naskórka (z rozszerzeniami) lub L12.3 Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka byli wykluczani z podsumowania.

Dane z baz NFZ pozyskane przy powyższych założeniach zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Liczba pacjentów, którzy realizowali recepty na refundowane w ramach refundacji aptecznej opatrunki specjalistyczne**

Definicja	2017	2018	2019	2020	2021 (I połowa)
Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL), którzy korzystali z opatrunków refundowanych w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „przewlekłe owrzodzenia”	154 602	169 770	162 888	147 129	brak danych

Dodatkowo z baz NFZ pozyskano dane dotyczące liczby pacjentów korzystających ze świadczenia Kompleksowe leczenie ran przewlekłych (KLRP-1) / Kompleksowe leczenie ran przewlekłych 2 (KLRP-2) oraz pacjentów, którzy korzystali z terapii hiperbarycznej. Z uwagi na trudność określenia kodów ICD-10 precyzyjnie wskazujących analizowaną populację, analizę danych z baz NFZ dotyczących terapii hiperbarycznej przeprowadzono w dwóch wariantach zależnych od zakresu uwzględnionych kodów ICD-10 (szerszym – wariant 1 i węższym – wariant 2). Kody ICD-10 uwzględnione w obu wariantach opisano powyżej. Otrzymane dane zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Liczba pacjentów, którzy byli leczeni w ramach KLRP-1/ KLRP-2 oraz liczba pacjentów, którzy zostali poddani terapii hiperbarycznej w ramach leczenia ran**

Definicja	2017	2018	2019	2020	2021 (I połowa)
<b>Kompleksowe leczenie ran przewlekłych</b>					
Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL), u których w ciągu roku rozliczono dowolną procedurę w ramach zakresu 11.9000.001.02 Kompleksowe leczenie ran przewlekłych (KLRP-1) / Kompleksowe leczenie ran przewlekłych 2 (KLRP-2)	1 525	1 538	1 627	1 368	711
<b>Terapia hiperbaryczna</b>					
<b>Wariant 1</b>					
Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z chorobą określoną kodem ICD-10 (rozpoznanie główne, szerszy zakres kodów), u których w ciągu roku rozliczono co najmniej jedno z poniższych świadczeń:					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.10.00.0000151 „Terapia hiperbaryczna (1 sprężenie u 1 pacjenta) – z zapewnieniem 24h dostępności”</li> <li>• 5.10.00.0000152 „Terapia hiperbaryczna (1 sprężenie u 1 pacjenta) – bez zapewnienia 24h dostępności”</li> <li>• 5.10.00.0000005 terapia hiperbaryczna (1 sprężenie u 1 chorego) (dodatkowy kod dla hiperbarii - stary)”</li> </ul>	1 877	2 247	2 237	1 749	1 152
<b>Wariant 2</b>					
Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z chorobą określoną kodem ICD-10 (rozpoznanie główne, węższy zakres kodów), u których w ciągu roku rozliczono co najmniej jedno z poniższych świadczeń:					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.10.00.0000151 „Terapia hiperbaryczna (1 sprężenie u 1 pacjenta) – z zapewnieniem 24h dostępności”</li> <li>• 5.10.00.0000152 „Terapia hiperbaryczna (1 sprężenie u 1 pacjenta) – bez zapewnienia 24h dostępności”</li> <li>• 5.10.00.0000005 terapia hiperbaryczna (1 sprężenie u jednego chorego) (dodatkowy kod dla hiperbarii - stary)”</li> </ul>	1 668	1 956	1 984	1 571	1 036

Podsumowując, na podstawie danych NFZ określono, że liczba pacjentów z ranami przewlekłymi korzystających z procedur ICD-9 związanych z opieką nad raną (w tym oczyszczenie rany, usunięcie zdezwalizowanej tkanki) wynosiła w latach 2017–2020 średnio od ok. 37 tys. do ok. 43 tys. pacjentów rocznie. Powyższe wartości uwzględniają wyłącznie pacjentów korzystających ze świadczeń finansowanych przez NFZ, tym samym nie uwzględniają osób leczących się prywatnie. Określanie liczebności populacji docelowej na podstawie powyższych danych może skutkować niedoszacowaniem wartości. Ponadto ograniczeniem powyższych danych jest przyjęte kryterium przewlekłości rany.


Z danych NFZ wynika ponadto, że liczba pacjentów stosujących refundowane w aptece na receptę opatrunki specjalistyczne we wskazaniu przewlekłe owrzodzenia w latach 2017–2020 wynosiła średnio 157 tys. osób. Tym samym liczba osób korzystających z refundowanych opatrunków jest prawie 4-krotnie wyższa niż liczba osób korzystających z opieki nad raną w ramach świadczeń gwarantowanych.

Należy również wskazać, że w zestawieniu z powyższymi wartościami liczba osób korzystających z leczenia w ramach świadczenia Kompleksowe leczenie ran przewlekłych (KLRP-1) / (KLRP-2) jest niewielka i w latach 2017–2020 wynosiła średnio ok. 1,5 tys. osób. Podobna liczba osób z ranami przewlekłymi, średnio od ok. 1,8 tys. do ok. 2 tys. osób rocznie, korzystała z terapii hiperbarycznej.

### 3.3.2 Analiza opinii ekspertów

W ramach prac nad analizą zwrócono się do ekspertów klinicznych i organizacji pacjenckiej z prośbą o oszacowanie liczebności populacji pacjentów z ranami przewlekłymi w Polsce. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Otrzymane dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Liczebność populacji wg eksperta klinicznego i przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Ekspert	Opinia na temat liczebności populacji			
	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją
	<b>Rany przewlekłe w tym:</b>			
	Owrzodzenia żyłne kończyn dolnych	172 tys.	10%	5%
	Owrzodzenia tętnicze kończyn dolnych	30 tys.	Ostre niedokrwienie KD 15 na 100 000 osób/rok	5%
	Owrzodzenia mieszane kończyn dolnych	30 tys.	10%	5%
	Owrzodzenia w ZSC	5–10% chorych na DM (w Polsce 3 mln) ok. 200 tys.	10%	5%
	Wtórne gojenie ran pooperacyjnych	2,5–20% operowanych	bd	2%
	Odleżyny	60–70 tys.	10–15%	4%
	Inne	85 tys.	bd	bd
<b>Anna Śliwińska</b> Prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków	<i>U około 15–25% pacjentów chorych na cukrzycę rozwija się zespół stopy cukrzycowej, co oznacza leczenie przewlekłych, często głębokich ran i realne ryzyko amputacji kończyny. Aktywne owrzodzenie występuje u 5–10%, (...). U około 1% osób z tym schorzeniem dochodzi do amputacji kończyn dolnych.</i>			

Skróty: DM – cukrzyca (ang. diabetes mellitus), ZSC – zespół stopy cukrzycowej, KD – kończyna dolna

### 3.4 Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

##### Cel

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie aktualnych zaleceń i rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do leczenia ran przewlekłych. Szczególna uwaga zostanie zwrócona na różne formy terapii tlenowej, w tym miejscowego stosowania hemoglobiny, w leczeniu ran przewlekłych.

##### Metodyka

W dniu 28.03.2022 r. przeszukano strony następujących polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji oraz internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM, w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących leczenia ran przewlekłych:

- organizacje polskie:
  - Polskie Towarzystwo Leczenia Ran (PTLR; <http://beta.ipsis.pl/>)
- organizacje zagraniczne:
  - Canadian Association of Wound Care (Wounds Canada; [www.woundscanada.ca](http://www.woundscanada.ca))
  - Wound Healing Society (WHS; [www.woundheal.org](http://www.woundheal.org))
  - Initiative Chronische Wunden (IWC; [www.icwunden.de](http://www.icwunden.de))
  - National Health Services (NHS; [www.nhs.uk](http://www.nhs.uk))
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE; [www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/));
  - Health Service Executive (HSE; [www.hse.gov.uk](http://www.hse.gov.uk))

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe w ogólnodostępnych wyszukiwarkach internetowych (<https://www.google.com>; <https://www.tripdatabase.com/>) z użyciem odpowiednich słów kluczowych: *chronic wounds management, chronic wounds guidelines, chronic wounds recommendations*.



W pierwszej kolejności poszukiwano wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych i amerykańskich. W celu ograniczenia się do zaleceń najbardziej aktualnych, poszukiwano dokumentów opublikowanych po 2014 r.

## Wyniki

Do opracowania włączono łącznie 17 dokumentów z lat 2015–2022 zawierających wytyczne praktyki klinicznej leczenia pacjentów dotkniętych problemem występowania ran przewlekłych, które pogrupowano zgodnie z etiologią: cukrzycową, żylną, tętniczą, rany odleżynowe oraz rany przewlekłych niezależnie od przyczyny powstania. Ponadto odnaleziono dokument Serena 2022<sup>7</sup>, stanowiący wytyczne dotyczące stosowania miejscowych terapii tlenowych w leczeniu trudno gojących się ran, ale z powodu braku dostępu do pełnego tekstu publikacji nie uwzględniono go w opracowaniu.

Podsumowanie najważniejszych informacji zawartych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej w zakresie leczenia ran przewlekłych**

Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
<b>Leczenie owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej</b>	
<p><b>Polskie Towarzystwo Leczenie Ran (PTLR) 2021 i 2022</b> (Polska)</p> <p><u>Temat wytycznych:</u> Postępowanie z chorym z zespołem stopy cukrzycowej</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji o finansowaniu</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie odnaleziono informacji</p>	<p>Pacjent z zespołem stopy cukrzycowej (ZSC) wymaga wielodyscyplinarnego podejścia przyczynowego, prowadzącego do zahamowania powikłań oraz usunięcia przyczyny powstawania lub braku gojenia owrzodzenia.</p> <p>Od końca roku 2019 w przypadku ran trudno gojących o różnych etiologiach, w tym ran w przebiegu ZSC, stosowana jest w praktyce nowa strategia nazywana strategią higieny rany. Koncepcja ta zakłada podejmowanie działań miejscowych w 4 krokach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krok 1 – mycie rany i otaczającej ją skóry,</li> <li>• Krok 2 – debridement,</li> <li>• Krok 3 – zadbanie o brzegi rany,</li> <li>• Krok 4 – dobranie odpowiedniego opatrunku.</li> </ul> <p>Krok 1. Mycie rany i otaczającej ją skóry – etap ten polega na intensywnym działaniu miejscowym, myciu tkanek rany i otaczającej jej skóry ok. 20 cm w tym płukanie kieszeni i przetok. Do mycia rany zaleca się stosowanie płynów zawierających substancje przeciwbakteryjne i surfaktant (Octanielin, Protosan). W przypadku ran z kieszeniami i przetokami bezpieczniejsze wydają się podchloryny (Granudacyn, Microdacyn, Apsirox), ale pozbawione są surfaktantu, który znacznie poprawia techniki oczyszczania mechanicznego. W praktyce często rany powierzchniowe czyści się lawaseptykiem z dodatkiem surfaktantu, a rany głębokie płucze preparatami z grupy podchlorynów. Do mycia rany zaleca się używania czyścików do ran, każdorazowo mocząc go w lawaseptyku.</p> <p>Krok 2. Debridement – oczyszczanie łożyska za pomocą przede wszystkim technik mechanicznych i chirurgicznych. Podczas oczyszczania należy usunąć wszystkie martwe i zakażone tkanki, doprowadzając łożysko do delikatnego krwawienia.</p> <p>Krok 3. Zabezpieczenie brzegów rany</p> <p>1. Ogólne zasady pielęgnacji skóry wokół owrzodzenia: dobór i odpowiednia częstość zmian opatrunków o właściwej chłonności mają kluczowe znaczenie dla dobrostanu skóry wokół owrzodzenia. Otaczającą skórę należy zabezpieczyć preparatami obojętnymi, hydrofobowymi i hipoalergicznymi (np.: wazeliną białą, maścią cholesterolową). Do pielęgnacji skóry należy używać emolientów dostępnych w aptece, pozbawionych substancji konserwujących, zapachowych i drażniących.</p> <p>2. Zasady wdrażania strategii higieny rany w odniesieniu do skóry otaczającej ranę: dokładne usunięcie hiperkeratozy oraz martwego i zmacerowanego naskórka. W przypadku ran zakażonych na tym etapie warto zastosować przymoczkę z antyseptykiem w łożysko w celu dalszej dekontaminacji rany.</p> <p>Krok 4. Dobór opatrunku – jednym z elementów leczenia miejscowego jest stosowanie opatrunków i preparatów specjalistycznych, których zadaniem jest m.in. stworzenie idealnych warunków w łożysku rany stymulujących proces gojenia. Stanowią one integralną część terapii miejscowej.</p> <p>Kryteria doboru opatrunku: według Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2012, doboru właściwego opatrunku należy dokonać na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etiologii owrzodzenia (niedokrwienie, neuropatia),</li> <li>• Fazy gojenia się rany (martwica sucha, martwica rozplywna, ziarnina, naskórkowanie),</li> <li>• Intensywności wysięku (zgodnie z systemem punktacji Falangi)</li> </ul>

<sup>7</sup> Serena T, et al. Guidelines for the use of topical oxygen therapy in the treatment of hard-to-heal wounds based on a Delphi consensus. *J Wound Care* 2022 Mar 1;31(Sup3):S20-S24.

Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stanu mikrobiologicznego rany</li> <li>• Głębokości uszkodzenia tkanek</li> <li>• Uszkodzenia skóry wokół rany (maceracja lub erozja, hydratacja, hiperkeratoza, nadżerki, wyprzenia)</li> </ul> <p>Po usunięciu opatrunku powinno się przeprowadzić procedury opisane w punktach 1, 2 i 3 strategii higieny rany. Dopiero takie postępowanie może przynieść spodziewany efekt miejscowy.</p> <p><u>Terapie addytywne w leczeniu miejscowym zespołu stopy cukrzycowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia podciśnieniowa (NPWT) – może być cennym uzupełnieniem leczenia zespołu stopy cukrzycowej, szczególnie po jej chirurgicznym opracowaniu, w ranach powikłanych, po amputacjach, reinterwencjach chirurgicznych oraz jako przygotowanie rany do położenia przeszczepu skóry oraz asekuracja podczas jego wgajania.</li> <li>• Terapia hiperbaryczna ogólnoustrojowa (ang. hyperbaric oxygen therapy, HBOT) – eksperci IWGDF zalecają rozważenie HBO jako terapii addytywnej w niegojących się owrzodzeniach o etiologii niedokrwiennej pomimo zastosowania terapii standardowych [słaba, średnia siła zaleceń]</li> <li>• <b>Miejscowe terapie poprawiające utlenowanie rany</b> (ang. topical oxygen therapies, TOT) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wśród miejscowych terapii poprawiających utlenowanie łożyska rany należy wymienić: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ metody ciągłej aplikacji tlenu bez wymuszania ciśnieniowego,</li> <li>○ metody dostarczania tlenu pod niskim ciśnieniem w postaci zamkniętych komór,</li> <li>○ podawania tlenu w postaci opatrunków lub żeli,</li> <li>○ <b>preparaty zawierające nośnik tlenu, np.: hemoglobinę.</b></li> </ul> </li> </ul> <p>Obecnie brak silnych dowodów uniemożliwia stworzenie zaleceń dotyczących stosowania miejscowych TOT. Z tego powodu eksperci IWGDF nie zalecali TOT ani jako pierwszorazowej formy terapii, ani jako terapii addytywnej [słaba, niska].</p> <p>Dyskusja nad rolą utlenowania łożyska rany podjęła w 2021 r. grupa ekspertów, która w swoim stanowisku opartym na metodzie Delphi wskazała zasadność stosowania TOT w owrzodzeniach takich jak ZCS, żyłne owrzodzenia goleni i owrzodzenia o etiologii niedokrwiennej.</p> <li>• Terapie komórkowe – Eksperci IWGDF zalecają rozważenie wykorzystania produktów pozyskiwanych z owodni w terapii addytywnej ZSC dodatkowo do terapii standardowej, jeżeli terapia standardowa nie wpływa na redukcję wielkości rany [słaba, niska].</li> <li>• Eksperci IWGDF nie zalecają następujących form terapii wpływających na poprawę warunków gojenia preferencyjnie w stosunku do terapii standardowej: stosowanie czynników wzrostu, autologiczny żel płytkowy, substytuty skóry produkowane metodami bioinżynierii, ozon, miejscowo stosowany dwutlenek węgla i tlenek azotu [słaba, niska].</li> <li>• Eksperci IWGDF zalecają rozważenie wykorzystania zawiesiny autologicznych leukocytów, płytek krwi i fibryny jako terapii addytywnej dodatkowo do terapii standardowej w przypadku niezakażonych owrzodzeń w ZSC, które charakteryzują się upośledzonym potencjałem gojenia [słaba, średnia].</li> <li>• Terapie wykorzystujące właściwości fizyczne – eksperci IWGD nie zalecają terapii wpływających na poprawę gojenia poprzez wykorzystanie pola elektrycznego, magnetycznego, ultradźwięków i fali uderzeniowej preferencyjnie w stosunku do terapii standardowej [silna, niska].</li> </li></ul> <p><i>Poziom jakości dowodów i siła rekomendacji: Ocena siły zaleceń oraz ich jakość (podane w nawiasach kwadratowych) zaczerpnięto z zaleceń IWGDF i dostarczonej w tym dokumencie bibliografii – odpowiednio – siła zaleceń: silna/umiarkowana/słaba, jakość dowodów z badań: wysoka/średnia/niska.</i></p>
<p><b>Canadian Association of Wound Care (Wounds Canada) 2021a</b> (Kanada)</p> <p><u>Temat wytycznych:</u> Zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia owrzodzeń stopy cukrzycowej.</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak danych</p>	<p>W celu skutecznego leczenia owrzodzeń stopy cukrzycowej zaleca się optymalizować środowisko rany. Na optymalizację składają się: oczyszczanie, opracowanie rany (debridement), kontrola równowagi bakteryjnej oraz kontrola wilgotnego środowiska rany [jakość dowodów: Ia–III]. Następnie zaleca się wybranie odpowiedniego opatrunku i/lub terapii zaawansowanej [jakość dowodów: III–IV]. Opieka nad raną powinna być wieloaspektowa.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Oczyszczanie</u> – roztwory służące do czyszczenia rany powinny być nietoksyczne, hipoalergiczne, łatwo dostępne, opłaczalne i łatwe w użyciu. Powszechnie stosuje się: sterylną sól fizjologiczną, sterylną wodę, wodę pitną z kranu i płynne środki antyseptyczne.</li> <li>2. <u>Opracowanie rany (debridement)</u> – obejmuje metody ostre/chirurgiczne, mechaniczne, autolityczne i biologiczne (larwalne). Ostre chirurgiczne opracowanie rany uważane jest za złoty standard dla ZSC.</li> <li>3. <u>Kontrola równowagi bakteryjnej</u> – polega na ocenie objawów klinicznych wraz z przeprowadzeniem badania mikrobiologicznego.</li> <li>4. <u>Kontrola wilgotnego środowiska rany</u> – dobór odpowiedniego opatrunku w zależności od fazy gojenia. Odpowiednio dobrany opatrunek sprzyja gojeniu i zmniejsza ryzyko infekcji.</li> </ol> <p><u>Wybór opatrunku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ma dowodów, które pozwalają na zalecenie konkretnego opatrunku specjalistycznego w przypadku stopy cukrzycowej.</li> </ul>

Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wybór opatrunku powinien uwzględniać cel stosowania opatrunku (utrzymanie wilgoci, minimalizowanie ryzyka infekcji, utrzymanie odpowiedniej temperatury) oraz koszt i preferencje pacjenta.</li> </ul> <p><u>Terapie zaawansowane</u> Brakuje dowodów na rutynowe stosowanie następujących zaawansowanych terapii w przypadku leczenia stopy cukrzycowej, ale można je rozważyć w przypadku niegojących się ran niedokrwiennych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia podciśnieniowa (NPWT),</li> <li>tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT),</li> <li>opatrunki biologicznie aktywne.</li> </ul> <p><b>Zalecenia nie odnoszą się do stosowania preparatu zawierającego hemoglobinę w sprayu w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej. Jedyną wymienianą w zaleceniach formą tlenoterapii jest tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT).</b> W wytycznych wskazano, że istnieją dowody na skuteczność HBOT w poprawie gojenia owrzodzeń podudzi w przebiegu cukrzycy u pacjentów z współistniejącym niedokrwieniem. Jednakże potrzebne są badania lepszej jakości przed wdrożeniem HBOT do rutynowej praktyki.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> <i>Ia – dowody pochodzą z metaanaliz lub przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych.</i> <i>Ib – dowody pochodzą z chociaż jednego randomizowanego badania klinicznego</i> <i>IIa – dowody pochodzą chociaż z jednego dobrze zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji</i> <i>IIb – dowody pochodzą z co najmniej jednego innego typu dobrze zaprojektowanego quasi-eksperymentalnego badania</i> <i>III – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacyjne czy serie przypadków</i> <i>IV – dowody uzyskane z raportów lub opinii konsensusu ekspertów i/lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów</i></p>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019</b> (Wielka Brytania)</p> <p>Temat: Wytyczne odnoszą się do leczenia i opieki and pacjentem ze stopą cukrzycową.</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o przegląd systematyczny wraz z konsensusem eksperckim</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> dokument zawiera informacje o konflikcie interesów.</p>	<p><u>Owrzodzenie stopy cukrzycowej – postępowanie:</u> Jako standardową opiekę w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej należy zaproponować 1 lub więcej z poniższych metod:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odciążenie,</li> <li>kontrola zakażenia stopy,</li> <li>kontrola niedokrwienia,</li> <li>oczyszczanie rany,</li> <li>opatrunki na rany.</li> </ul> <p>Po chirurgicznym oczyszczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej, należy rozważyć zastosowanie terapii podciśnieniowej zgodnie z zaleceniami wielodyscyplinarnego zespołu ds. pielęgnacji stóp.</p> <p>Podjęcie decyzji o zastosowaniu opatrunków na ranę i odciążeniu podczas leczenia owrzodzeń stopy cukrzycowej, należy wziąć pod uwagę ocenę kliniczną rany oraz preferencje danej osoby, a także stosować urządzenia i opatrunki o najniższym koszcie nabycia, odpowiednie do okoliczności klinicznych.</p> <p>Podczas leczenia owrzodzeń stopy cukrzycowej należy rozważyć stosowanie substytutów skóry lub skóry, jako środka pomocniczego do standardowej opieki tylko wtedy, gdy gojenie nie postępuje i za radą wielospecjalistycznej zespołu pielęgnacji stóp.</p> <p>Nie należy oferować następujących interwencji w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej, chyba że jest to częścią badania klinicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia elektrostymulacyjna, autologiczny żel osocza bogatopłytkowego, regeneracyjne matryce rany i dalteparyna,</li> <li>czynniki wzrostu (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF) i transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-β)),</li> <li>tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT).</li> </ul> <p><b>Zalecenia nie odnoszą się do stosowania preparatu zawierającego hemoglobinę w sprayu ani do innych form miejscowej tlenoterapii. Jednocześnie nie zalecają stosowania tlenoterapii hiperbarycznej w leczeniu owrzodzeń związanych z ZSC, chyba że w ramach badania klinicznego.</b></p> <p><u>Poziom jakości dowodów i siła rekomendacji:</u> brak danych</p>
<p><b>Wound Healing Society (WHS) 2016</b> (Świat)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące przygotowania łożyska rany w leczeniu owrzodzeń w ZSC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wytyczne zalecają całościowe podejście do leczenia ran w przebiegu stopy cukrzycowej według schematu ABC (A – choroba układowa i leki; B – odżywianie; C – ukrwienie i utlenowanie tkanek) (poziom dowodów: I)</li> </ul>

Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
<p><b>Temat wytycznych:</b> Leczenia zespołu stopy cukrzycowej.</p> <p><b>Metodyka:</b> wytyczne powstały w oparciu o konsensus ekspercki Delphi i przegląd literatury</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane jest mechaniczne, biologiczne, enzymatyczne, chirurgiczne lub autolityczne opracowanie rany (ang. debridement) (poziom dowodów: I)</li> <li>• Zalecane jest przemywanie rany niedrażniącym, neutralnym, nietoksycznym roztworem, zarówno w momencie rozpoczęcia leczenia, jak i podczas zmian opatrunków (poziom dowodów: III)</li> <li>• Pacjenci, którzy nie wykazują zmniejszenia wielkości owrzodzenia o co najmniej 50% po 4 tygodniach leczenia, powinni zostać poddani ponownej ocenie i należy rozważyć inne metody leczenia. (poziom dowodów: II)</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące opatrunków w leczeniu owrzodzeń w ZSC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się użycie opatrunku, który utrzyma wilgotne środowisko rany (poziom dowodów: III)</li> <li>• W celu doboru odpowiedniego opatrunku należy posłużyć się oceną kliniczną rany (poziom dowodów: III)</li> <li>• Należy wybrać odpowiedni opatrunek, który pozwoli kontrolować wysięk z rany oraz ochroni skórę wokół owrzodzenia (poziom dowodów: I)</li> <li>• Należy wybrać opatrunek, który pozostaje na miejscu, minimalizuje ściągnięcie i tarcie oraz nie powoduje dodatkowych uszkodzeń tkanek. (poziom dowodów: II)</li> <li>• Należy wybrać opatrunek, który jest kosztowo opłacalny. (poziom dowodów: I)</li> <li>• Selektynie stosować środki adiuwantowe (miejscowe, wyroby medyczne, i/ lub ogólnoustrojowe) po dokonaniu oceny pacjenta i charakterystyki jego owrzodzenia oraz kiedy stwierdzono brak postępu w gojeniu przy stosowaniu bardziej tradycyjnych terapii. (poziom dowodów: I)</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące stosowania środków adiuwantowych (miejscowych, wyrobów medycznych, ogólnoustrojowych) w leczeniu owrzodzeń w ZSC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF) skraca czas gojenia i zwiększa odsetek gojących się owrzodzeń. (poziom dowodów: I)</li> <li>• Przy stosowaniu cytokin i czynników wzrostu obserwuje się poprawę gojenia ran w stopie cukrzycowej. (poziom dowodów: I)</li> <li>• Osocze bogatopłytkowe (poziom dowodów: I) i naskórkowy czynnik wzrostu (poziom dowodów: II) nie wykazały wpływu na wzrost odsetka ran, które się goją ani na szybkość gojenia.</li> <li>• Terapia podciśnieniowa w leczeniu ran (NPWT) zwiększa odsetek ran, które się goją, jak również szybkość gojenia się ran w porównaniu ze standardową opieką nad ranami kończyny dolnej w przebiegu ZSC. (poziom dowodów: I)</li> <li>• Komórkowe i bezkomórkowe odpowiedniki skóry poprawiają gojenie ZSC. (poziom dowodów: I)</li> <li>• Zalecana jest stymulacja elektryczna, aby przyspieszyć zamykanie rany. (poziom dowodów: I)</li> <li>• Pozaustrojowa terapia falą uderzeniową przyspiesza gojenie się owrzodzeń w ZSC (poziom dowodów I).</li> <li>• Tlenoterapia hiperbaryczna powinna być stosowana w celu poprawy gojenia się ran i zmniejszenia dużej amputacji (poziom dowodów: I).</li> </ul> <p><b>Zalecenia nie odnoszą się do stosowania preparatu zawierającego hemoglobinę w sprayu w leczeniu owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej, ani do innych form miejscowej tlenoterapii. Jednakże w wytycznych wśród terapii adjuwantowych zalecana jest tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT).</b></p> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p><i>Stopień I: Metaanaliza wielu badań RCT lub co najmniej dwóch badań RCT wspierających daną interwencję. Lub wielokrotne badania laboratoryjne lub na zwierzętach, z co najmniej dwiema seriami przypadków potwierdzającymi wyniki laboratoryjne.</i></p> <p><i>Stopień II: Dowody niższe niż dla poziomu I, ale co najmniej jedno badanie RCT i co najmniej dwie istotne serie przypadków lub opinie ekspertów z przeglądami literatury wspierającymi daną interwencję. Dowody eksperymentalne, które są dość przekonujące, ale nie są jeszcze poparte odpowiednim doświadczeniem z udziałem ludzi.</i></p> <p><i>Stopień III: Informacje potwierdzające zasadność, przy braku wystarczających dowodów, takich jak metaanaliza, RCT lub wielu serii przypadków.</i></p>
<b>Leczenie owrzodzeń żylnych</b>	
<p><b>Canadian Association of Wound Care (Wounds Canada) 2021b</b> (Kanada)</p> <p><b>Temat wytycznych:</b> Zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia żylnych owrzodzeń nóg.</p> <p><b>Metodyka:</b> konsensus ekspercki,</p>	<p>W celu skutecznego leczenia żylnych owrzodzeń nóg zaleca się optymalizować środowisko rany. Na optymalizację składają się: oczyszczanie, opracowanie rany (debridement), kontrola równowagi bakteryjnej oraz kontrola wilgotnego środowiska rany [jakość dowodów: Ia–III]. Następnie zaleca się wybranie odpowiedniego opatrunku i/lub terapii zaawansowanej [jakość dowodów: III–IV]. Opieka nad raną powinna być wieloaspektowa.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Oczyszczanie</b> – istnieją różne metody oczyszczania rany, z których najczęstszą jest płukanie roztworem soli fizjologicznej. Ponadto stosuje się: sterylną wodę, wodę pitną z kranu i płynne środki antyseptyczne, takie jak: komercyjne środki do czyszczenia ran (izo – lub hipertoniczny roztwór z surfaktantem) oraz antybakteryjne środki do czyszczenia ran.</li> <li>2. <b>Opracowanie rany (debridement)</b> – wybór metody zależy od wiedzy lekarza, dostępności zasobów, pacjenta i czynników związanych z raną. Ból jest często ważnym czynnikiem. Przed przystąpieniem do debridement należy ocenić przepływ tętnicy.</li> </ol>

Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>3. <u>Kontrola równowagi bakteryjnej</u> – zaleca się, aby zakażone owrzodzenia były leczone środkami miejscowymi, jeśli widoczna jest infekcja miejscowa, oraz środkami ogólnoustrojowymi w przypadku rozprzestrzeniającego się lub bardziej ogólnoustrojowego zakażenia. Nie ma dowodów na to, że rutynowe stosowanie antybiotyków przyspiesza gojenie żylnych owrzodzeń nóg.</p> <p>4. <u>Kontrola wilgotnego środowiska rany</u> – utrzymanie wilgotności rany może być trudne u pacjentów z żylnym owrzodzeniem nóg. Intensywny drenaż powinien być przeprowadzony, aby zapobiec maceracji wokół rany, rozszerzeniu rany lub hipergranulacji. Kontrolę wilgotności można osiągnąć za pomocą odpowiednich produktów i opatrunków, a także ucisku w celu kontrolowania obrzęku.</p> <p><u>Postępowanie chirurgiczne</u></p> <p>5. Rolą operacji jest usunięcie niewydolnej żyły powierzchownej i skierowanie przepływu żylnego do układu głębokiego, łagodząc tym samym wpływ nadciśnienia żylnego na owrzodzoną skórę. Interwencje chirurgiczne obejmują podwiązanie i stripping, wewnątrzżylną ablację laserową lub ablację częstotliwościami radiowymi oraz wstrzyknięcie pianki lub kleju cyjanoakrylowego w celu chemicznej ablacji żył powierzchownych. U pacjentów z zarostową chorobą żył głębokich interwencje chirurgiczne mogą obejmować stentowanie żył głębokich lub utworzenie pomostu żylnego.</p> <p><u>Wybór opatrunku</u></p> <p>Opatrunki odgrywają ważną rolę wspomagającą w kompresji. Opatrunki są wybierane z różnych powodów, w tym: ochrona łożyska rany i okolic rany, wchłanianie i zarządzanie wysiękiem, redukcja i leczenie bólu, kontrola infekcji i zapachu oraz preferencje pacjenta. Nie ma mocnych dowodów na to, że jeden opatrunek jest lepszy od drugiego.</p> <p><u>Terapie zaawansowane</u></p> <p>W przypadku owrzodzeń żylnych podudzi, które nie postępują w kierunku gojenia pomimo optymalnego leczenia i pewności diagnozy, należy rozważyć zaawansowane terapie ran. Terapie zaawansowane obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stymulację elektryczną,</li> <li>• urządzenia aktywujące pompę mięśniową łydki,</li> <li>• podciśnieniową terapię ran (NPWT),</li> <li>• tlenoterapię hiperbaryczną (HBOT),</li> <li>• biologiczne odpowiedniki skóry,</li> <li>• miejscową terapię tlenową.</li> </ul> <p>Tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT) – stosowanie HBOT budzi kontrowersje, ponieważ nie ma wystarczających informacji uzasadniających zastosowanie tej metody w leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi. Jednak tlen hiperbaryczny odgrywa rolę w leczeniu chorób tętnic, co często może stanowić problem w przypadku owrzodzeń mieszanych.</p> <p><b>Miejscowa terapia tlenowa</b> – to innowacyjna technologia, która we wczesnych badaniach okazała się obiecująca pod względem leczenia niegojących się ran, w szczególności opornych owrzodzeń żylnych nóg. Tlen jest niezbędny w metabolizmie komórkowym i molekularnym. Wspomaga angiogenezę, granulację i odkładanie kolagenu.</p> <p><b>Zalecenia nie odnoszą się do stosowania preparatu zawierającego hemoglobinę w sprayu w leczeniu żylnych owrzodzeń nóg. Jednakże w wytycznych wśród terapii zaawansowanych wymieniana jest tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT) oraz miejscowa terapia tlenowa (autorzy wytycznych przytaczają wyniki badania z wykorzystaniem terapii TWO<sub>2</sub>).</b></p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Ia – dowody pochodzą z metaanaliz lub przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych.</i></p> <p><i>Ib – dowody pochodzą z chociaż jednego randomizowanego badania klinicznego</i></p> <p><i>IIa – dowody pochodzą chociaż z jednego dobrze zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji</i></p> <p><i>IIb – dowody pochodzą z co najmniej jednego innego typu dobrze zaprojektowanego quasi-eksperymentalnego badania</i></p> <p><i>III – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacyjne czy serie przypadków</i></p> <p><i>IV – dowody uzyskane z raportów lub opinii konsensusu ekspertów i/lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów</i></p>
<p><b>Wound Healing Society (WHS) 2015a</b> (Świat)</p> <p><u>Temat wytycznych:</u> Leczenie owrzodzeń żylnych.</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące ucisku kończyn dolnych w leczeniu owrzodzeń żylnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu owrzodzeń żylnych rekomenduje się system ucisku klasy 3 (najbardziej wspomagający). (poziom dowodów: I)</li> <li>• Przerwywane ciśnienie pneumatyczne (IPC) może być stosowane z opatrunkami uciskowymi lub bez nich i może stanowić alternatywę u pacjentów, którzy nie mogą lub nie chcą stosować odpowiedniego systemu opatrunków uciskowych (poziom dowodów: I).</li> </ul>



Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
<p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o konsensus ekspercki Delphi i przegląd literatury</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące przygotowania łożyska rany w leczeniu owrzodzeń żylnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wytyczne zalecają całościowe podejście do leczenia owrzodzeń żylnych według schematu ABC (A – choroba układowa i leki; B – odżywianie; C – ukrwienie i utlenowanie tkanek). (poziom dowodów: III)</li> <li>• Wstępne opracowanie rany (debridement) jest wymagane w celu usunięcia widocznej tkanki martwiczej, nadmiernego obciążenia bakteriami oraz obciążenia komórkowego martwymi i starzejącymi się komórkami. Opracowanie podtrzymujące jest konieczne, aby utrzymać wygląd i gotowość łożyska rany do gojenia. (poziom dowodów: II)</li> <li>• Rana powinna być czyszczona każdorazowo przy zmianie opatrunku za pomocą neutralnego, niepodrażniającego, nietoksycznego roztworu. (poziom dowodów: III)</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące opatrunków w leczeniu owrzodzeń w ZSC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się użycie opatrunków utrzymujących wilgotne środowisko rany (poziom dowodów: I)</li> <li>• Należy wybrać odpowiedni opatrunek, który pozwoli kontrolować wysięk z rany oraz ochroni skórę wokół owrzodzenia (poziom dowodów: I)</li> <li>• Należy wybrać opatrunek, który pozostaje na miejscu, minimalizuje ściąganie i tarcie oraz nie powoduje dodatkowych uszkodzeń tkanek. (poziom dowodów: II)</li> <li>• Należy wybrać opatrunek, który jest kosztowo opłacalny, odpowiedni dla miejsca opieki nad raną i dla dostawcy. (poziom dowodów: I)</li> <li>• Selektywnie stosować środki adiuwantowe (miejscowe, wyroby medyczne, i/ lub ogólnoustrojowe) po dokonaniu oceny pacjenta i charakterystyki jego owrzodzenia oraz kiedy stwierdzono brak postępu w gojeniu przy stosowaniu bardziej tradycyjnych terapii. (poziom dowodów: I)</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące stosowania środków adiuwantowych (miejscowych, wyrobów medycznych, ogólnoustrojowych) w leczeniu owrzodzeń żylnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istnieją dowody na to, że bioinżynieryjny, dwuwarstwowy, żywy ludzki konstrukt komórkowy, stosowany w połączeniu z bandażowaniem uciskowym, zwiększa częstość gojenia i szybkość gojenia owrzodzeń żylnych w porównaniu z kompresją i prostym opatrunkiem (poziom dowodów: I).</li> <li>• Istnieją dowody na to, że konstrukcja podśluzówkowa jelita cienkiego świni może zwiększać potencjał gojenia owrzodzeń żylnych. (poziom dowodów: II)</li> <li>• Stymulacja elektryczna może być przydatna w zmniejszaniu rozmiarów żylnych owrzodzeń nóg. (poziom dowodów: I)</li> <li>• Terapia podciśnieniowa rany może być przydatna przed przeszczepem skóry lub pooperacyjnie. (poziom dowodów: II)</li> <li>• Terapię ultradźwiękową można rozważyć, gdy gojenie się rany nie postępuje po 4 tygodniach standardowej opieki. (poziom dowodów: III)</li> <li>• Skleroterapia może być przydatna jako uzupełnienie terapii kompresyjnej w leczeniu owrzodzeń żylnych. (poziom dowodów: III)</li> </ul> <p><b>Zalecenia nie odnoszą się do stosowania preparatu zawierającego hemoglobinę w sprayu oraz innych form terapii tlenowej w leczeniu owrzodzeń żylnych.</b></p> <p><u>Poziom dowodów:</u>  <i>Stopień I: Metaanaliza wielu badań RCT lub co najmniej dwóch badań RCT wspierających daną interwencję. Lub wielokrotne badania laboratoryjne lub na zwierzętach, z co najmniej dwiema seriami przypadków potwierdzającymi wyniki laboratoryjne.</i>  <i>Stopień II: Dowody niższe niż dla poziomu I, ale co najmniej jedno badanie RCT i co najmniej dwie istotne serie przypadków lub opinie ekspertów z przeglądami literatury wspierającymi daną interwencję. Dowody eksperymentalne, które są dość przekonujące, ale nie są jeszcze poparte odpowiednim doświadczeniem z udziałem ludzi.</i>  <i>Stopień III: Informacje potwierdzające zasadność, przy braku wystarczających dowodów, takich jak metaanaliza, RCT lub wielu serii przypadków.</i></p>
<b>Leczenie owrzodzeń tętniczych</b>	
<p><b>Canadian Association of Wound Care (Wounds Canada) 2021c</b> (Kanada)</p> <p><u>Temat wytycznych:</u> Zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia owrzodzeń tętnic obwodowych.</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspercki</p>	<p>W celu skutecznego leczenia owrzodzeń tętnic obwodowych zaleca się optymalizować środowisko rany. Na optymalizację składają się: oczyszczanie [jakość dowodów: Ia, Ib, IIa, IIb, III, IV], opracowanie rany (debridement) [jakość dowodów: IIa, IIb, III], kontrola równowagi bakteryjnej [jakość dowodów: IIa, IIb] oraz kontrola wilgotnego środowiska rany [jakość dowodów: brak danych]. Następnie zaleca się wybranie odpowiedniego opatrunku i/lub terapii zaawansowanej [jakość dowodów: Ia, Ib, IIb, III]. Opieka nad raną powinna być wieloaspektowa.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Oczyszczanie</u> – w przypadku ran, co do których uważa się, że mają odpowiednią perfuzję tętniczą, należy stosować niecytotoksyczne środki do czyszczenia skóry i ran o zrównoważonym pH. W przypadku owrzodzeń tętnic, które uważa się za mające odpowiedni przepływ krwi do gojenia, można stosować środki antyseptyczne i środki powierzchniowo czynne. Nie zaleca się oczyszczania niepodających się leczeniu owrzodzeń tętniczych z suchym strupem lub suchą zgorzelą.</li> </ol>

Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>2. <u>Opracowanie rany (debridement)</u> – nie należy opracowywać stabilnego czarnego strupa. Alternatywnym podejściem do rozważenia może być autolityczne i enzymatyczne opracowanie rany w przypadkach, gdy ostre metody mogą być przeciwwskazane.</p> <p>3. <u>Kontrola równowagi bakteryjnej</u> – należy rozważyć zastosowanie miejscowych opatrunków przeciwdrobnoustrojowych, aby zminimalizować namnażanie się bakterii w otwartej ranie. Jodopowidon jest jednym z najszerzej stosowanych miejscowych środków antyseptycznych o szerokim spektrum działania, stosowanych w celu zminimalizowania obciążenia bakteryjnego długotrwałych ran z niedostatecznym ukrwieniem. W przypadku podejrzenia zakażenia owrzodzenia tętniczego stosowanie miejscowego opatrunku przeciwdrobnoustrojowego nie jest uważane za wystarczające leczenie. Ogólnoustrojowa antybiotykoterapia jest wymagana u pacjentów, u których stwierdzono rozprzestrzenianie się zakażenia lub zakażenie ogólnoustrojowe.</p> <p>4. <u>Kontrola wilgotnego środowiska rany</u> – zaleca się utrzymanie wilgotnego środowiska rany, którą uważa się za mającą odpowiednią perfuzję do gojenia lub po udanej rewaskularyzacji. Wybór odpowiedniego opatrunku może zoptymalizować środowisko rany w różnych fazach procesu gojenia, przez pomoc w utrzymaniu równowagi nawilżenia. Dokładne monitorowanie jest zalecane w przypadku, gdy owrzodzenie tętnicze jest leczone opatrunkiem zatrzymującym wilgoć, aby mieć pewność, że tkanki nie stają się bagniste i podatne na rozwój bakterii. Wszystkie obecne zalecenia rekomendują codzienne przemywanie niegojących się owrzodzeń tętnicznych za pomocą 10% roztworu PVP-I (povidon-iodyne) i przykrycie gazą lub oddychającym opatrunkiem okrywowym, aby utrzymać suche środowisko rany. Niezbędna jest terminowa diagnoza i leczenie infekcji w ranach tętnic obwodowych, w celu zmniejszenia ryzyka infekcji ogólnoustrojowej oraz amputacji.</p> <p>5. <u>Dobór odpowiedniego opatrunku</u> – obecnie nie ma dowodów aby sugerować, że jeden konkretny opatrunek będzie lepszy od innego w procesie gojenia owrzodzeń tętnicznych. Etap gojenia się rany oraz stopień uszkodzenia tkanek, należy brać zawsze pod uwagę w przypadku doboru najbardziej odpowiedniego opatrunku. Nie zaleca się stosowania opatrunków wilgotnych i okluzyjnych do leczenia owrzodzeń tętnicznych, które nie mają wystarczającego przepływu krwi do gojenia. W leczeniu owrzodzeń tętnicznych zalecane są opatrunki zapewniające odpowiednią wentylację i umożliwiające częstą inspekcję rany.</p> <p><u>Terapie zaawansowane:</u></p> <p>Brakuje silnych dowodów na poparcie rutynowego stosowania terapii zaawansowanych w leczeniu owrzodzeń tętnicznych.</p> <p>Terapie zaawansowane w leczeniu owrzodzenia tętniczego obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię tlenem hiperbarycznym (HBOT) – obecnie w literaturze nie ma dowodów na poparcie lub odrzucenie stosowania HBOT w leczeniu owrzodzeń tętnicznych. Można rozważyć terapię u pacjentów z owrzodzeniem niedokrwiennym, którzy nie zareagowali lub nie są kandydatami do rewaskularyzacji. Pewne dowody wskazują korzyści związane z wzmocnieniem procesu gojenia rany u wybranych pacjentów z owrzodzeniem niedokrwiennym.</li> <li>• <b>miejscową tlenoterapię (TOT)</b> – istnieją ograniczone dowody na rekomendacje miejscowej tlenoterapii celem przyspieszenia gojenia owrzodzeń tętnicznych. Wymagane są dalsze badania celem wyciągnięcia wniosków dotyczących rutynowego stosowania miejscowej terapii tlenem.</li> </ul> <p>Inne terapie zaawansowane wykorzystywane w leczeniu owrzodzeń tętnicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stymulacja elektryczna (E-STM),</li> <li>• terapia podciśnieniowa (NPTW),</li> <li>• przerywana kompresja pneumatyczna (IPC),</li> <li>• stymulacja rdzenia kręgowego,</li> <li>• terapia ultradźwiękami.</li> </ul> <p><b>Zalecenia nie odnoszą się do stosowania preparatu zawierającego hemoglobinę w sprayu w leczeniu tętnicznych owrzodzeń nóg. Jednakże w wytycznych wśród terapii zaawansowanych wymieniana jest tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT) oraz miejscowa terapia tlenowa (brakuje silnych dowodów na poparcie rutynowego stosowania w/w terapii).</b></p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Ia – dowody pochodzą z metaanaliz lub przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych.</i></p> <p><i>Ib – dowody pochodzą z chociaż jednego randomizowanego badania klinicznego</i></p> <p><i>IIa – dowody pochodzą chociaż z jednego dobrze zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji</i></p> <p><i>IIb – dowody pochodzą z co najmniej jednego innego typu dobrze zaprojektowanego quasi-eksperymentalnego badania</i></p> <p><i>III – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacyjne czy serie przypadków</i></p> <p><i>IV – dowody uzyskane z raportów lub opinii konsensusu ekspertów i/lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów</i></p>
<p><b>Wound Healing Society (WHS) 2015b</b> (Świat)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące terapii adjuwantowych:</u></p>

Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
<p><u>Temat wytycznych:</u> Leczenie owrzodzeń tętnicznych.</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o konsensus ekspercki Delphi i przegląd literatury</p> <p><u>Źródło finansowania :</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie można sformułować zaleceń dotyczących stosowania terapii ultradźwiękowej w leczeniu owrzodzeń tętnicznych z uwagi na ograniczenia dowodów. W tym obszarze należy prowadzić dalsze badania. (poziom dowodów: III)</li> <li>Stymulacja rdzenia kręgowego (SCS) wydaje się być obiecująca jako terapia uzupełniająca w leczeniu niedokrwienia kończyn dolnych i owrzodzeń na podstawie badań na zwierzętach i serii przypadków. Jest szczególnie przydatna w zmniejszaniu bólu. (poziom dowodów: III)</li> <li>Miejscowa terapia podciśnieniowa wydaje się być obiecująca w przypadku owrzodzeń mieszanych. (poziom dowodów: III)</li> <li>Przerywany pneumatyczny ucisk kończyn dolnych (IPC) zwiększa przepływ krwi i może być korzystny w kończynach z upośledzoną perfuzją dystalną, zarówno przed, jak i po rewaskularyzacji. (poziom dowodów: II).</li> <li>U pacjentów z anatomią niemożliwą do rekonstrukcji lub u których owrzodzenie nie goi się pomimo rewaskularyzacji, jako terapię uzupełniającą należy rozważyć tlenoterapię hiperbaryczną (HBOT). Kryteria selekcji obejmują owrzodzenia, które są niedotlenione (z powodu niedokrwienia), a niedotlenienie jest odwracalne przez hiperbarię tlenową. (poziom dowodów: I w owrzodzeniach niedokrwiniennych związanych z ZSC, poziom IIB w owrzodzeniach niedokrwiniennych innych niż w ZSC).</li> <li><b>Miejscowa terapia tlenowa</b> jest zalecana w leczeniu ran niedokrwiniennych. Konieczne są dalsze badania w celu wyklarowania korzyści. (poziom dowodów: III)</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące przygotowania łożyska rany w leczeniu owrzodzeń tętnicznych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowanie rany (debridement) wymaga zrozumienia podstawowych założeń wskazanych przez akronim TIME (tkanka, infekcja, wilgotność, nabłonek). Istnieje wiele strategii oczyszczania rany: chemiczne, mechaniczne, chirurgiczne. (poziom dowodów: I )</li> <li>Zaleca się utrzymanie wilgotnego środowiska rany. Do tego celu można wykorzystać opatrunki hydrokolooidowe, opatrunki piankowe, opatrunki alginianowe oraz terapię podciśnieniową. (poziom dowodów: II)</li> <li>Znajomość różnych typów opatrunków i ich zastosowanie w zależności od charakterystyki rany może być konieczne w celu poprawy skuteczności leczenia. (poziom dowodów: II)</li> </ul> <p><b>Zalecenia nie odnoszą się do stosowania preparatu zawierającego hemoglobinę w sprayu w leczeniu owrzodzeń tętnicznych. Jednakże w wytycznych wśród terapii adjuwantowych zalecana jest miejscowa terapia tlenowa (w leczeniu ran niedokrwiniennych) i tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT) (u pacjentów z anatomią niemożliwą do rekonstrukcji lub u których owrzodzenie nie goi się pomimo rewaskularyzacji).</b></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>Stopień I: Metaanaliza wielu badań RCT lub co najmniej dwóch badań RCT wspierających daną interwencję. Lub wielokrotne badania laboratoryjne lub na zwierzętach, z co najmniej dwiema seriami przypadków potwierdzającymi wyniki laboratoryjne.</i></p> <p><i>Stopień II: Dowody niższe niż dla poziomu I, ale co najmniej jedno badanie RCT i co najmniej dwie istotne serie przypadków lub opinie ekspertów z przeglądami literatury wspierającymi daną interwencję. Dowody eksperymentalne, które są dość przekonujące, ale nie są jeszcze poparte odpowiednim doświadczeniem z udziałem ludzi.</i></p> <p><i>Stopień III: Informacje potwierdzające zasadność, przy braku wystarczających dowodów, takich jak metaanaliza, RCT lub wielu serii przypadków.</i></p>
<b>Leczenie odleżyn</b>	
<p><b>Polskie Towarzystwo Leczenia Ran (PTLR) 2020b</b> (Polska)</p> <p><u>Temat wytycznych:</u> Zalecenia odnoszące się do leczenia odleżyn.</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji o finansowaniu</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie odnaleziono informacji</p>	<p>Proces leczenia odleżyn powinien być dostosowany do patofizjologicznych trzech okresów choroby: fazy zapalnej (wysięku lub zapalenia), fazy proliferacji (ziarninowania lub wzrostu), fazy naprawczej (epitelizacji lub remodelingu).</p> <p>Nowoczesna strategia leczenia ran TIME ma na celu wzmocnienie naturalnego potencjału rany do gojenia. Niedawno TIME został poszerzony i zaktualizowany o dwa dodatkowe elementy istotne dla powodzenia procesu gojenia. Obecnie rekomendowana strategia TIMERS obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>T (tissue debridement) – opracowanie tkanek</li> <li>I (infection and inflammation control) – kontrolę infekcji i zapalenia</li> <li>M (moisture balance) – utrzymanie równowagi wilgotności</li> <li>E (epidermis/edge) – nieprawidłowe brzegi i zaburzenia naskórkowania</li> <li>R (reapirs and regeneration) – naprawa i regeneracja</li> <li>S (social and inydividual- related factors) – czynniki społeczne i indywidualne predyktory.</li> </ul> <p>Ogólne zalecenia w ramach pierwszych 4 punktów strategii TIME opisano powyżej. Poniżej przybliżono dwa dodatkowe elementy strategii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>R (reapirs and regeneration) – na etapie naprawy i regeneracji skupiamy się na promowaniu zamykania rany m.in. poprzez stymulowanie aktywności komórek. W przypadku, kiedy rana nie reaguje na standardowe leczenie, postępowanie naprawcze za pomocą zaawansowanych terapii nie powinno być wdrażane do czasu wyeliminowania czynników ryzyka.</li> </ul>



Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>S (social and individual- related factors) – zrozumienie przez chorego celu leczenia oraz akceptacja planu opieki to kluczowe elementy, które zapewniają najskuteczniejsze leczenie ran.</li> </ul> <p>Zalecenia odnoszą się ponadto w sposób szczegółowy do wykorzystania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>larwoterapii w procesie leczenia odleżyn (MDT) – terapia larwami bazuje na trzech mechanizmach wynikających z bytowania czerwi w ranie: autolitycznym oczyszczeniu z tkanki nekrotycznej, wydzielaniu substancji przeciwzapalnych, antybiofimowych, bakterioobójczych i stymulujących procesy gojenia, wspomaganiu procesu gojenia przez kontakt fizyczny z obszarem rany,</li> <li>kontrolowanego ujemnie ciśnienia w leczeniu ran odleżynowych (NPWT) – pozytywny wpływ NPWT na gojenie się ran jest uwarunkowany czterema podstawowymi mechanizmami (makrodeformacja, mikrodeformacja, usuwanie płynów i zmiany środowiska rany) oraz innymi mechanizmami wtórnymi (neurogeneza, angiogeneza, modulacja zapalenia i zmiany obciążenia biologicznego)</li> <li>elektrostymulacji wysokonapięciowej (EWN) w leczeniu odleżyn – stymulacja anodowa jest szczególnie zalecana w celu pobudzenia autolizy rozpuszczalnej tkanki martwiczej i angiogenezy oraz zwiększenia ukrwienia ran. Stymulacja katodowa jest stosowana głównie w celu zwiększenia ukrwienia ran oraz pobudzenia ziarninowania, naskórkowania, bliznowacenia i dojrzenia ran.</li> </ul> <p><b>Zalecenia nie odnoszą się do stosowania preparatu zawierającego hemoglobinę w sprayu oraz innych form terapii tlenowej w leczeniu odleżyn.</b></p> <p>Wśród działań zapewniających utrzymanie optymalnych warunków gojenia się rany wskazano optymalny dobór opatrunku. Dobór opatrunku na odleżynę powinien być dokonywany indywidualnie, z uwzględnieniem takich samych kryteriów, jakie obowiązują w przypadku każdej rany przewlekłej.</p> <p><i>Poziom jakości dowodów i siła rekomendacji: brak danych.</i></p>
<p><b>Canadian Association of Wound Care (Wounds Canada) 2021d</b> (Kanada)</p> <p><u>Temat wytycznych:</u> Zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia odleżyn.</p> <p><u>Metodyka:</u> Konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>W celu skutecznego leczenia odleżyn zaleca się optymalizować środowisko rany. Na optymalizację składają się: oczyszczanie, opracowanie rany (debridement), kontrola równowagi bakteryjnej oraz kontrola wilgotnego środowiska rany [jakość dowodów: Ia–IV]. Następnie zaleca się wybranie odpowiedniego opatrunku i/lub terapii zaawansowanej [jakość dowodów: Ia–IV]. Opieka nad raną powinna być wieloaspektowa.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><u>Oczyszczanie</u> – zaleca się oczyszczanie odleżyny i skóry wokół niej za pomocą roztworów o niskiej toksyczności, takich jak sól fizjologiczna, woda, kwas octowy (0,5%–1%). Nie należy przemywać odleżyny za pomocą wody z kranu w przypadku osób o obniżonej odporności. Należy unikać przemywania ran gdy nie widać dokąd płynie roztwór lub nie można zassać roztworu irygacyjnego. Roztwory do oczyszczania ran zawierające środki powierzchniowo czynne i/lub przeciwdrobnoustrojowe mogą być skuteczne w ranach krytycznie skolonizowanych lub zakażonych.</li> <li><u>Opracowanie rany (debridement)</u> – zaleca się opracowywanie odleżyn dających się wyleczyć. Dobór właściwej metody należy określić na podstawie: pacjenta, rany, otoczenia oraz praktyki klinicysty oraz dostępnych metod (autolityczne, mechaniczne, enzymatyczne, biologiczne, ostre/chirurgiczne). Oczyszczanie chirurgiczne zalecane jest w przypadku postępującego zapalenia tkanki łącznej, trzeszczenia, fluktuacji i/lub posocznicy spowodowanej zakażeniem związanym z raną i należy je rozważyć w przypadku występowania tuneli lub rozległej martwicy. Zaleca się aby suche stabilne strupy w przypadku niedokrwienia kończyny nie były usuwane. W przypadku ran niegojących się zabieg należy przeprowadzić zachowawczo.</li> <li><u>Kontrola równowagi bakteryjnej</u> – jest kluczowa w procesie leczenia. Tempo gojenia w połączeniu z subtelnymi lub jawnymi oznakami infekcji może pomóc w podejmowaniu decyzji dotyczących interwencji. Standardowa praktyka medyczna w przypadku zapalenia kości zakłada przedłużony cykl antybiotykoterapii trwający co najmniej 6 tygodni. Jeśli planowana jest interwencja chirurgiczna, zakażoną kość należy usunąć przed zamknięciem chirurgicznym.</li> <li><u>Kontrola wilgotnego środowiska rany</u> – równowagę wilgoci w podstawie rany można osiągnąć za pomocą odpowiedniego opatrunku. Opatrunki należy dobierać w zależności od ilości wilgoci w łóżysku rany oraz przyczyny nadmiernego drenażu rany. Wzrost wysięku może być spowodowany wynikiem nawracających urazów, choroby współistniejącej. Należy wyregulować choroby współistniejące.</li> </ol> <p><u>Wybór opatrunku</u></p> <p>Opatrunki/wyroby medyczne powinny być tak dobrane, aby zatrzymywały wysięk z rany i utrzymywały wysięk ze skóry wokół rany z zachowaniem lekkiej wilgoci u podstawy rany. Ważne jest również, aby wybierać produkty, które zapobiegną urazom lub uszkodzeniom delikatnych/kruchych tkanek – w tym obszaru wokół rany – takich jak te, które są na bazie silikonu lub nie przylegają. Wybór opatrunku na rany niepoddające się leczeniu może uwzględniać produkty, które zmniejszają wilgoć i ilość bakterii, nie powodują bolesnego usuwania i przyczyniają się do konserwatywnego oczyszczania rany (debridement).</p>

Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
	<p><b>Terapie zaawansowane:</b> Osoba z przewlekłymi odleżynami może być kandydatem do terapii zaawansowanych. Są to terapie, które wspierają, wzmacniają lub zastępują tradycyjne terapie. Wśród terapii zaawansowanych wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię elektrostymulacyjną (EST) (poziom dowodów: Ia)</li> <li>• terapię osoczem bogatopłytkowym (rekombinowany czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego, PDGF-BB) (poziom dowodów: IIa)</li> <li>• terapię polem elektromagnetycznym (poziom dowodów: IV)</li> <li>• terapię podciśnieniową (NPWT) (poziom dowodów: IV dla NPWT stosowanego wspomagająco w leczeniu ran przewlekłych i III dla NPWT stosowanego jako zabieg pooperacyjny)</li> <li>• terapię światłem ultrafioletowym (UVC) (poziom dowodów: Ib)</li> <li>• terapię rozgrzewającą (ang. warming) (poziom dowodów: Ib)</li> <li>• terapię laserem (poziom dowodów: IV)</li> <li>• <b>miejscową terapię tlenową (TOT)</b> (poziom dowodów: III) – mała ilość dowodów potwierdzająca skuteczność terapii (jedno badanie z udziałem 3 pacjentów). Wyniki wykazały pozytywny wpływ na tempo gojenia, ale potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić, że TOT jest użytecznym środkiem wspomagającym w leczeniu przewlekłych odleżyn.</li> <li>• terapię ultradźwiękami (poziom dowodów: IV)</li> <li>• terapię tlenem hiperbarycznym (HBOT) (poziom dowodów: IV) – znany jest korzystny wpływ terapii na rany spowodowane niedokrwieniem. Brak dowodów potwierdzających skuteczność terapii w przypadku przewlekłych odleżyn.</li> <li>• zamienniki skóry (poziom dowodów: IV)</li> <li>• modulację proteaz (poziom dowodów: IV)</li> </ul> <p><b>Zalecenia nie odnoszą się do stosowania preparatu zawierającego hemoglobinę w sprayu w leczeniu odleżyn. Jednakże w wytycznych wśród terapii zaawansowanych wymieniana jest miejscowa terapia tlenowa (TOT) oraz tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT).</b></p> <p><u>Jakość dowodów:</u> Ia – dowody pochodzą z metaanaliz lub przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych. Ib – dowody pochodzą z chociaż jednego randomizowanego badania klinicznego IIa – dowody pochodzą chociaż z jednego dobrze zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji III – dowody pochodzą z co najmniej jednego innego typu dobrze zaprojektowanego quasi-eksperymentalnego badania III – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacyjne czy serie przypadków IV – dowody uzyskane z raportów lub opinii konsensusu ekspertów i/lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów</p>
<p><b>European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) / National Pressure Injury Advisory Panel (NPIAP) / Pacific Pressure Injury Alliance (PIIA), 2019</b> (Świat)</p> <p><u>Temat wytycznych:</u> Profilaktyka i leczenie odleżyn/urazów.</p> <p><u>Metodyka:</u> Przegląd systematyczny i konsensus ekspercki.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Molnycke</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>	<p>Leczenie i opieka nad raną przewlekłą składa się z czterech głównych aspektów, reprezentowanych przez akronim TIME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T – zarządzanie tkankami (debridement, usuwanie martwych tkanek)</li> <li>• I – kontrola infekcji (kontrola stanu zapalnego i infekcji)</li> <li>• M – balans wilgoci (zapewnienie odpowiedniego środowiska gojenia)</li> <li>• E – wspieranie epitelializacji (tworzenie nowych tkanek)</li> </ul> <p>Ostatnio rozszerzono akronim TIME do TIMERS gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R – naprawa i regeneracja (stymulacja procesu gojenia, usuwanie biofilmu/infekcji)</li> <li>• S – czynniki społeczne oraz indywidualne (styl życia, choroby podstawowe)</li> </ul> <p><u>Terapie tlenowe</u> Istnieje niewystarczająca liczba dowodów, aby wydać rekomendację na temat zastosowania terapii hiperbarycznej (HBOT) w leczeniu odleżyn. Istnieje niewystarczająca liczba dowodów, aby wydać rekomendację na temat zastosowania miejscowej terapii tlenem w leczeniu odleżyn. Istnieje mało dowodów dla preparatów stosowanych miejscowo celem poprawy gojenia rany. Przykładowymi preparatami stosowanymi w ranach odleżynowych w badaniach są: slidenafil, atorwastatyna, insulina, fenytoina, tlenek azotu, <b>hemoglobina</b>, kwas hialuronowy oraz zioła i preparaty medycyny chińskiej. Jednak badania były przeprowadzone w małej populacji i tylko kilka badań dotyczyło porównania z praktyką kliniczną w leczeniu odleżyn. Większość badań było niskiej jakości, dlatego ocena skuteczności tych produktów nie jest możliwa, co nie pozwoliło wydać rekomendacji.</p> <p><u>Poziom jakości dowodów i siła rekomendacji:</u> z uwagi na opisanie głównych zaleceń z wytycznych, dla których w dokumencie nie przedstawiono jakości dowodów i siły rekomendacji, odstąpiono od opisywania przyjętych w zaleceniach kryteriów do oceny jakości dowodów i siły rekomendacji</p>

Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
<b>Leczenie ran przewlekłych</b>	
<p><b>Polskie Towarzystwo Leczenia Ran (PTLR) 2020a</b> (Polska)</p> <p><u>Temat wytycznych:</u> Wytyczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych.</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji o finansowaniu</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	<p>Poniżej przedstawiono ogólne zalecenia postępowania z raną przewlekłą, bez wyszczególnienia zaleceń postępowania w przypadku ran zakażonych.</p> <p>Zaleca się postępowanie w przypadku rany przewlekłej zgodnie z akronimem TIME. Stanowi on zbiór zasad, które powinny być stosowane równocześnie niezależnie od procesu gojenia, ze szczególnym naciskiem na ten element, który w danym momencie stanowi największy problem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T (tissue debridement) – ocenę stanu rany i jej oczyszczenie</li> </ul> <p>Polega na jej właściwym opracowaniu, co pozwala na utrzymanie czystego środowiska rany, a tym samym zwiększa skuteczność terapii miejscowej. Etap ten najczęściej polega na chirurgicznym opracowaniu rany, jednak istnieje wiele alternatywnych metod (np.: biochirurgia za pomocą larwoterapii lub ultradźwięki o niskiej częstotliwości).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I (infection and inflammation control) – kontrolę infekcji i rozwoju procesu zapalnego</li> </ul> <p>Pomocne są leki i środki odkażające, które stosuje się zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu zakażenia, często w połączeniu ze specjalistycznym opatrunkiem zawierającym substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M (moisture balance) – utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności w ranie</li> </ul> <p>W celu utrzymania optymalnej wilgotności zalecane są różnorodne środki działające miejscowo, np. hydrożele bądź terapia podciśnieniowa (ang. negative pressure wound therapy, NPWT). Ponadto zaleca się stosowanie nowoczesnych specjalistycznych opatrunków.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• E (epidermis/edge) – ochronę brzegów rany oraz stymulację naskórkowania</li> </ul> <p>Istotna jest odpowiednia pielęgnacja skóry otaczającej ranę oraz stosowanie preparatów niewykazujących działania drażniącego i uczulającego. Należy zwracać uwagę na utrzymanie odpowiedniej wilgotności w ranie i stymulację naskórkowania – dostępne są specjalne produkty mające w składzie parafinę, substancje pobudzające naskórkowanie, wykazujące działanie przeciwzapalne, np. bisabolol, wyciągi roślinne. Do zapewnienia optymalnego środowiska dla brzegów rany rekomendowane jest używanie opatrunków specjalistycznych, takich jak poliuretany, hydrokoloidowych, pochłaniających nadmierne ilości wysięku, co chroni brzegi rany przed maceracją i nadkażeniem.</p> <p><b>Zalecenia nie odnoszą się do stosowania preparatu zawierającego hemoglobinę w sprayu oraz innych form terapii tlenowej w leczeniu ran niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych.</b></p> <p><i>Poziom jakości dowodów i siła rekomendacji: brak danych.</i></p>
<p><b>Initiative Chronische Wunden (ICW) 2020</b> (Niemcy)</p> <p><u>Temat wytycznych:</u> Leczenie ran przewlekłych.</p> <p><u>Metodyka:</u> Konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zaleca się leczenie rany przewlekłej zgodnie z koncepcją MOIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M – balans wilgoci</li> <li>• O – balans tlenowy</li> <li>• I – kontrola infekcji</li> <li>• S – wspomaganie procesu gojenia</li> <li>• T – zarządzanie tkankami</li> </ul> <p><u>Balans wilgoci</u> – (utrzymanie odpowiedniego środowiska rany) jest złotym standardem w leczeniu ran przewlekłych. Ważne jest aby środowisko rany nie było ani za suche ani za wilgotne. Na rany suche można użyć hydrożele. Najczęściej jednak pojawia się nadmiar wysięku i tutaj zastosowanie znajdują opatrunki absorbujące.</p> <p><u>Balans tlenowy</u> – w patofizjologii ran przewlekłych niedotlenienie odgrywa kluczową rolę. W przypadku leczenia ran przewlekłych, gdy takimi metodami jak rewaskularyzacja i kompresoterapia nie uzyskujemy oczekiwanych wyników, opcją pozostaje stworzenie odpowiedniego balansu tlenowego. Do tego celu można wykorzystać <b>spray z hemoglobiną</b> i/lub normo- i hiperbaryczną terapię tlenem.</p> <p><u>Kontrola infekcji</u> – układowa antybiotykoterapia najczęściej jest wystarczająca. Na tym etapie zaleca się szczególnie użycie poliheksanidu (PHMB) jak terapii pierwszego rzutu w ranach przewlekłych.</p> <p><u>Wsparcie procesu gojenia</u> – jeśli dana terapia nie powoduje gojenia się rany, można zastosować odpowiednią terapię wspomagającą. Wśród nich można wyróżnić terapię metyloproteinazami (MMP), czynnikiem wzrostu i osoczem bogatopłytkowym.</p> <p><u>Zarządzanie tkankami</u> – etap ten zawiera wszystkie czynności, które przyczyniają się do procesu tworzenia nowej tkanki. W skład wchodzi biochirurgia, terapia podciśnieniem, terapia prądem, plazmą czy terapia ultradźwiękami. Wspomaga się proces granulacji.</p> <p><i>Poziom jakości dowodów i siła rekomendacji: brak danych.</i></p>

Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
<p><b>National Health Services (NHS) 2020</b> (Wielka Brytania)</p> <p><u>Temat wytycznych:</u> Wytyczne odnoszące się do opieki nad raną i doborom opatrunku.</p> <p><u>Metodyka:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania :</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne określają zasady pielęgnacji różnych rodzajów ran przewlekłych. Wszystkie z nich należy leczyć za pomocą schematu TIME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T (tissue debridement) – opracowanie tkanek <ul style="list-style-type: none"> <li>○ epizodyczne lub ciągle</li> <li>○ autolityczne, ostre chirurgiczne, enzymatyczne, mechaniczne lub biologiczne</li> </ul> </li> <li>• I (infection and infammation control) – kontrola infekcji i zapalenia <ul style="list-style-type: none"> <li>○ usunięcie zainfekowanych ognisk</li> <li>○ miejscowe/ogólnoustrojowe antybiotyki</li> <li>○ miejscowe środki przeciwdrobnoustrojowe</li> <li>○ środki przeciwzapalne,</li> </ul> </li> <li>• M (moisture balance) – utrzymanie równowagi wilgotności <ul style="list-style-type: none"> <li>○ opatrunki równoważące wilgoć</li> <li>○ kompresja</li> <li>○ NPWT (podciśnieniowa terapia ran)</li> <li>○ inne metody usuwania płynu</li> </ul> </li> <li>• E (epidermis/edge) – nieprawidłowe brzozy i zaburzenia naskórkowania <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ponowna ocena przyczyny</li> <li>○ opracowanie rany</li> <li>○ ochrona skóry wokół rany</li> <li>○ inne terapie korekcyjne</li> </ul> </li> </ul> <p>Wytyczne wskazują też na etap: Regeneracja i czynniki społeczne, który obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszczepy skóry, czynniki biologiczne, NPWT</li> <li>• ocena sytuacji społecznej, wybór pacjenta</li> </ul> <p><u>Kryteria doboru idealnego opatrunku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• usuwa nadmiar wysięku i toksyczne składniki</li> <li>• utrzymuje wysoką wilgotność na styku opatrunku i rany</li> <li>• umożliwia wymianę gazową</li> <li>• zapewnia izolację termiczną</li> <li>• nieprzepuszczalny dla mikroorganizmów</li> <li>• wolny od toksycznych zanieczyszczeń</li> <li>• zdejmowany bez powodowania urazu</li> <li>• nieprzylegający</li> <li>• nieprzepuszczalny dla bakterii</li> <li>• zdolny do utrzymania wysokiej wilgotności w miejscu rany podczas usuwania nadmiaru wysięku</li> <li>• izolacja termiczna</li> <li>• nietoksyczny, niealergiczny</li> <li>• wygodny</li> <li>• zdolny do ochrony przed dalszymi urazami</li> <li>• wymagający rzadkich zmian</li> <li>• opłacalny</li> <li>• z długim okresem trwałości</li> </ul> <p><b>Zalecenia nie odnoszą się do stosowania preparatu zawierającego hemoglobinę w sprayu oraz innych form terapii tlenowej w leczeniu ran.</b></p> <p><i>Poziom jakości dowodów i siła rekomendacji: brak danych.</i></p>
<p><b>Health Service (HSE) 2018</b> (Irlandia)</p> <p>Temat: Wytyczne leczenia ran.</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspercki i przegląd systematyczny</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Oczyszczanie rany:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moment i częstotliwość oczyszczania ran, a także rodzaj roztworu do oczyszczenia ran określa się na podstawie indywidualnej oceny rany oraz planie opieki. (poziom zaleceń D)</li> <li>• Rany zamknięte w warunkach aseptycznych, nie wymagają dalszego oczyszczania i odkażania. (poziom zaleceń C)</li> <li>• Rany chirurgiczne można oczyszczać sterylnym roztworem soli fizjologicznej (0,9%) lub sterylną wodą. (poziom zaleceń D)</li> <li>• Do oczyszczania ran można stosować wodę pitną. (poziom zaleceń D)</li> <li>• Uważa się, że płukanie rany jest najlepszym sposobem oczyszczania rany. (poziom zaleceń D)</li> <li>• Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących płukania ran z powodu braku konsensusu w literaturze. (poziom zaleceń D)</li> </ul>

Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
<p><b>Konflikt interesów:</b> brak konfliktu interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zaleca się stosowania środków dezynfekujących do czyszczenia ran. (poziom zaleceń C)</li> <li>• Zanieczyszczone rany powinny być oczyszczone za pomocą soli fizjologicznej (0,9%), przez delikatne płukanie przy użyciu techniki aseptycznej. (poziom zaleceń D)</li> </ul> <p><b>Dobór opatrunku:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opatrunki powinny być stosowane jako część planu leczenia i opierać się na kompleksowej ocenie rany i pacjenta, przy jednoczesnym wspieraniu leczenia wszelkich chorób, jakie może mieć pacjent. (poziom zaleceń D)</li> <li>• Rozważając wybór opatrunku, klinicysta musi wziąć pod uwagę, aktywność/mobilność pacjenta, położenie rany, anatomiczne dopasowanie opatrunku, stan otaczającej skóry oraz sposób zabezpieczenia opatrunków pierwotnych i wtórnych w procesie podejmowania decyzji. (poziom zaleceń D)</li> <li>• Niektóre opatrunki pierwotne mogą być stosowane bez konieczności stosowania opatrunków wtórnych, podczas gdy inne będą wymagały opatrunków wtórnych. Klinicysta musi rozważyć, czy podstawowy i wtórny opatrunek są kompatybilne. (poziom zaleceń D)</li> </ul> <p><b>Debridement:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oczyszczanie należy traktować jako uzupełnienie leczenia ran w przypadku przygotowania łóżyska rany. (poziom zaleceń D)</li> </ul> <p><b>Terapie zaawansowane w leczeniu ran:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia podciśnieniem (NPTW) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Terapia podciśnieniem zalecana jest w leczeniu pacjentów z ranami przewlekłymi, ostrymi, urazami, ranami podostrymi i rozstępowymi. (poziom zaleceń C)</li> <li>○ Wybór terapii podciśnieniem powinien być oparty na wskazaniach klinicznych, efektywności kosztowej oraz lokalnej polityce/wytycznych. (poziom zaleceń C)</li> <li>○ Lekarz powinien dokonać ponownej oceny i rozważyć zaprzestanie terapii NPTW w przypadku gdy: rana nie goi się po 2 tygodniach lub dłużej, stan rany pogarsza się, po informacji od głównego konsultanta, na życzenie pacjenta. (poziom zaleceń D)</li> </ul> </li> <li>• Terapia larwami: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wybór metody opracowania rany powinien opierać się na kompleksowej ocenie pacjenta i rany, dostępnej wiedzy specjalistycznej, preferencjach pacjenta, kontekście klinicznym i kosztach. (poziom zaleceń C)</li> <li>○ Terapię larwami należy rozważyć w przypadku oczyszczenia rany, w której łóżysko rany ma mokrą, martwiczą/złuszczoną tkankę. (poziom zaleceń A)</li> </ul> </li> <li>• Terapia tlenem hiperbarycznym (HBOT): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentów z ranami przewlekłymi należy rozważyć tlenoterapię hiperbaryczną w połączeniu z konwencjonalnymi metodami leczenia ran. Aplikacja zależy od dostępności, przydatności oraz kompleksowej oceny stanu pacjenta i rany. (poziom zaleceń A)</li> </ul> </li> <li>• Stymulacja elektryczna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stymulację elektryczną należy traktować jako uzupełnienie standardowego leczenia ran, które nie postępuje zgodnie z oczekiwaniami. (poziom zaleceń B)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Zalecenia nie odnoszą się do stosowania preparatu zawierającego hemoglobinę w sprayu leczeniu ran przewlekłych, ani do innych form miejscowej tlenoterapii. Jednakże w wytycznych wśród terapii zaawansowanych wymieniana jest tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT).</b></p> <p><i>Poziom dowodów:</i>  A – dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanalizy  B – dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużego badania nierandomizowanego  C – zalecenie pochodzi wprost z istniejących wytycznych  D – konsensus opinii ekspertów i/lub małych badań retrospektywnych, rejestrów.</p>
<p><b>European Wound Management Association (EWMA) 2017</b> (Europa)</p> <p><b>Temat wytycznych:</b> Zastosowanie terapii tlenem w leczeniu ran.</p> <p><b>Metodyka:</b> konsensus ekspercki i przegląd literatury</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><b>Miejscowe tlenoterapie ran przewlekłych obejmują:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miejscowa tlenoterapia ran wysokociśnieniowa, cykliczna (TWO2, ang. Topical Wound Oxygen) – otwartą ranę umieszcza się w komorze lub w worku (siła zaleceń: 1B, wykazano pozytywny efekt)</li> <li>• Tlen o niskim stałym ciśnieniu w zamkniętej komorze – tlen dostarczany jest do plastikowej komory/buta, która jest umieszczana wokół kończyny z owrzodzeniem (siła zaleceń: 1B, wykazano pozytywny efekt)</li> <li>• Ciągłe miejscowe dostarczanie tlenu normobarycznego (CDO, ang. Continuous delivery of non-pressurised oxygen) – tlen dostarczany jest przez małe kaniule lub cienkie rurki do okluzyjnych opatrunków na rany. (siła zaleceń: 2C, wyłącznie słabe dowody)</li> <li>• Tlen uwalniany z opatrunków lub żeli – np.: uwalniające O<sub>2</sub> po zetknięciu z wilgotnym środowiskiem ran. (siła zaleceń: 2B, wyłącznie słabe dowody)</li> <li>• <b>Transfer tlenu</b> – podejście to wykorzystuje <b>hemoglobinę jako nośnik tlenu</b>. Hemoglobina wspomaga transport tlenu do rany. Sposób działania oparty jest na fizycznym efekcie ułatwionej dostawy, a nie na efekcie farmakologicznym lub metabolicznym. W leczeniu ran, aerozol</li> </ul>



Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
<p><u>Konflikt interesów</u>: brak informacji</p>	<p>hemoglobiny powinien być stosowany jako dodatek do standardowej terapii. Spray można stosować jednocześnie z większością istniejących schematów leczenia. (siła zaleceń: 1B, wykazano pozytywny efekt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zastosowanie innych form tlenu – dostarczenie tlenu poprzez roztwory do płukania ran i żel do ran; związane jest ze stosowaniem reaktywnych form tlenu (ROS, ang. reactive oxygen species) w leczeniu przeciwdrobnoustrojowym. Dostępnych jest coraz więcej produktów wykorzystujących ROS do terapii przeciwbakteryjnej i oczyszczania ran. (siła zaleceń: 2C)</li> </ul> <p>Zalecenia: Istnieje ograniczona, ale poszerzająca się baza dowodów wskazujących na pomyślne wyleczenia ran po zastosowaniu metod miejscowego podawania tlenu, szczególnie w podgrupie pacjentów, u których nie udało się uzyskać odpowiedniej odpowiedzi na standardowe leczenie. Chociaż autorzy wytycznych popierają uzupełniające stosowanie miejscowej terapii tlenem w przypadku niegojących się ran przewlekłych, ich zdaniem wymagane będą bardziej solidne dane z wieloośrodkowych prospektywnych badań kontrolowanych placebo, potwierdzające skuteczność kliniczną powyższych metod zanim te obiecujące terapie otrzymają silniejsze zalecenie.</p> <p><u>Tlenoterapia hiperbaryczna:</u> Zalecenie odnoszące się do leczenia ran przewlekłych za pomocą tlenu hiperbarycznego (HBOT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HBOT jest sugerowany w leczeniu ran w zespole stopy cukrzycowej. (siła zaleceń 2C)</li> <li>Sugeruje się stosowanie HBOT w leczeniu owrzodzenia niedokrwiennego. (siła zaleceń 2C)</li> <li>Rozsądne byłoby stosowanie HBOT w leczeniu wybranych trudno gojących się ran wtórnych do procesów ogólnoustrojowych. (siła zaleceń 2C)</li> <li>HBOT zalecany jest w zmianach niedokrwiennych (wrzody, zgorzel) bez możliwości leczenia chirurgicznego zmian tętniczych lub po operacjach naczyniowych:       <ul style="list-style-type: none"> <li>W pacjentów z cukrzycą stosowanie HBOT jest zalecane w obecności krytycznego niedokrwienia zgodnego z definicją Konferencji Europejskiego Konsensusu w Sprawie Krytycznego Niedokrwienia jeśli odczyty ciśnienia przezskórnego tlenu w warunkach hiperbarycznych (2.5 ATA, 100% O<sub>2</sub>) są wyższe niż 100 mmHg. (siła zaleceń 1A)</li> <li>U pacjentów z miażdżycą stosowanie HBOT jest zalecane w przypadku przewlekłego krytycznego niedokrwienia, jeśli odczyty przezskórnego ciśnienia tlenu w warunkach hiperbarycznych (2,5 ATA, 100% O<sub>2</sub>) są wyższe niż 50 mmHg (siła zaleceń 2B). Z uwagi, że nie wszystkie centra hiperbarii mają możliwość pomiaru przezskórnego ciśnienia tlenu w warunkach hiperbarycznych, eksperci zasugerowali terapię hiperbaryczną stopy cukrzycowej (stopień 3 i wyższy w skali Wagnera, poziom B, stopień 3 i powyżej w skali University of Texas) w przypadku braku odpowiedzi na standardowe leczenie po 4 tyg. (siła zaleceń 2B)</li> </ul> </li> <li>Z tego samego powodu co powyżej, byłoby zasadne zastosowanie terapii HBOT w ranach niezwiązanych z stopą cukrzycową, gojących się z opóźnieniem (przewlekłe) i nawracających licznych niegojących się ranach z powodu zapalenia naczyń (zwłaszcza tych, które nie odpowiedziały na terapię immunopresyjną). (siła zaleceń 2C)</li> <li>Zaleca się, w ramach standardu opieki, że HBOT powinien być zawsze używany jako część multidyscyplinarnego planu leczenia, z jednoczesną opieką nad raną, a nie jako samodzielna terapia. (siła zaleceń 1B)</li> <li>Zaleca się aby przed zastosowaniem HBOT, standardową opieką nad raną trwała przez co najmniej 4 tygodnie (w tym odpowiednie oczyszczanie rany, badania przesiewowe naczyń w kierunku znacznej choroby tętnic obwodowych lub miejscowego niedotlenienia rany, odpowiednie odciążenie i zarządzanie infekcjami). (siła zaleceń 1C)</li> <li>Zaleca się, aby przed zastosowaniem HBOT wykonać badania przesiewowe naczyń za pomocą obrazowania, celem oceny czy wskazana jest procedura rewaskularyzacji. (siła zaleceń 1C)</li> <li>Zaleca się zastosowanie oksymetrii przezskórnej (TCOM) jako najlepszej techniki monitorowania lokalnego ciśnienia tlenu oraz doboru pacjentów do HBOT. (siła zaleceń 1C)</li> <li>Sugeruje się, aby terapeutyczna dawka HBOT (ciśnienie, czas i długość kuracji) była dostosowana do pacjenta, rodzaju przewlekłej rany oraz jej ewolucji. (siła zaleceń 2C)</li> <li>Rozsądne byłoby uznanie HBOT za część multidyscyplinarnego podejścia w leczeniu kalcyfikacji. (siła zaleceń 2C)</li> </ul> <p><u>Ocena poziomu tlenu w ranie:</u> oksymetria przezskórna (TCOM, ang. transcutaneous oximetry) uznawana jest obecnie za najlepszą metodę oceny utlenowania łożyska rany. Wynik pomiaru jest zależny od kilku czynników: miejscowej perfuzji, reaktywności temperaturowej oraz odpływu O<sub>2</sub> przez warstwy skórne. W przypadku leczenia ran przewlekłych za pomocą tlenu hiperbarycznego metoda ta pozwala na identyfikację pacjentów mogących odnieść największe korzyści z terapii. Jednakże wszystkie terapie tlenowe, w tym miejscowe dostarczanie tlenu lub wspomaganie dostarczania przez hemoglobinę, skorzystają na wiedzy o poziomach tlenu w pobliżu rany.</p> <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów (wg GRADE):</u> 1A – Wysoki: Spójne dowody z badań RCT lub badań obserwacyjnych z dużym efektem. Komentarz: Silna rekomendacja, możliwa do uogólnienia</p>

Organizacja, rok publikacji (kraj, region)	Rekomendacje
	<p>1B – Umiarkowany: Dowody pochodzą z badań RCT z ograniczeniami i bardzo silnych badań obserwacyjnych. Komentarz: Silna rekomendacja; Może zmienić się z dalszymi badaniami.</p> <p>1C – Niski: Dowody pochodzą z badań obserwacyjnych. Bardzo niski: dowody pochodzą z serii przypadków, raportów opisowych, opinii ekspertów. Komentarz: Tymczasowa rekomendacja; Prawdopodobnie zmieni się wraz z dalszymi badaniami</p> <p>2A – Wysoki: Spójne dowody z badań RCT lub badań obserwacyjnych z dużym efektem. Komentarz: Tymczasowa rekomendacja; Może różnić się w zależności od pacjenta.</p> <p>2B – Umiarkowany: Dowody pochodzą z badań RCT z ograniczeniami i bardzo silnych badań obserwacyjnych. Komentarz: Słaba rekomendacja; Może różnić się w zależności od pacjenta.</p> <p>2C – Niska: Dowody pochodzą z badań obserwacyjnych. Bardzo niska – dowody pochodzą z serii przypadków raportów opisowych, opinii ekspertów. Komentarz: Słaba rekomendacja; Alternatywne metody leczenia mogą być równie ważne</p>

Skróty: NPWT – Terapia ran przy użyciu podciśnienia (ang. Negative Pressure Wound Therapy), ZSC – Zespół stopy cukrzycowej, HBOT – Terapia tlenem hiperbarycznym (ang. Hyperbaric Oxygen Therapy), PDGF – Płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. platelet-derived growth factor), EGF – Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor), G-CSF – Czynniki stymulujący tworzenie granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor), TWO2 – Topical Wound Oxygen TWO2<sup>®</sup>, RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial), TOT – Miejscowa terapia tlenem, IPC – Terapia przerywanym ciśnieniem pneumatycznym (ang. intermittent pneumatic compression), SCS – Stymulacja rdzenia kręgowego (ang. spinal cord stimulation), EWN – Elektrostymulacja wysokonapięciowa, EST / E-STM – Elektrostymulacja (ang. electrical stimulation), UVC – Terapia światłem ultrafioletowym, TCOT – transdermalna ciągła terapia tlenowa (ang. Transdermal Continuous Oxygen Therapy)

## Podsumowanie:

### Leczenie owrzodzeń cukrzycowych

Odnaleziono 5 dokumentów opisujących zalecenia postępowania w przypadku leczenia owrzodzeń związanych ze stopą cukrzycową (PTLR 2022, PTLR 2021; Wounds Canada 2021a; NICE 2019; WHS 2016). Wytyczne polskie i kanadyjskie (PTLR 2021; Wounds Canada 2021a) zalecają 4 stopniowe podejście do pielęgnacji owrzodzenia cukrzycowego. W przypadku PTLR 2021 etapy te obejmują: mycie rany i otaczającej ją skóry, debridement, zadbanie o brzegi rany oraz dobranie odpowiedniego opatrunku. Zalecenia kanadyjskie wymieniają: oczyszczanie, opracowanie rany (debridement), kontrolę równowagi bakteryjnej i kontrolę wilgotnego środowiska, a następnie wybór odpowiedniego opatrunku i/lub terapii zaawansowanej. Wytyczne NICE 2019 jako standardową opiekę w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej zalecają zastosowanie 1 lub więcej z następujących metod: odciążenie, kontrola zakażenia stopy, kontrola niedokrwienia, oczyszczanie rany, opatrunki na rany. Natomiast wytyczne WHS 2016 zalecają całościowe podejście do leczenia ran w przebiegu stopy cukrzycowej według schematu ABC (A – choroba układowa i leki; B – odżywianie; C – ukrwienie i utlenowanie tkanek).

Tylko w wytycznych polskich (PTLR 2022) odniesiono się do preparatu z hemoglobina w sprayu i innych form miejscowej terapii tlenem (TOT) w celu leczenia ran przewlekłych o etiologii cukrzycowej, w tym metody ciągłej aplikacji tlenu bez wymuszania ciśnieniowego, metody dostarczania tlenu pod niskim ciśnieniem w postaci zamkniętych komór, podawania tlenu w postaci opatrunków lub żeli czy preparatów zawierające nośnik tlenu. W wytycznych wskazano, że obecnie brak silnych dowodów uniemożliwia stworzenie zaleceń dotyczących stosowania miejscowych terapii tlenem. Jednakże przywołano zaleceni innych ekspertów. Eksperti IWGDF z 2019 r. nie zalecali TOT ani jako pierwszorazowej formy terapii, ani jako terapii addytywnej. Natomiast grupa ekspertów w swoim stanowisku opartym na metodzie Delphi opublikowanym w 2021 r. wskazała na zasadność stosowania TOT w owrzodzeniach takich jak ZCS, żyłne owrzodzenia goleni i owrzodzenia o etiologii niedokrwiennej.

Ponadto w czterech wytycznych dotyczących owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej wymieniana jest ogólnoustrojowa tlenoterapia hiperbaryczna. W wytycznych PTLR 2022 wskazano za wytyczne IWGDF z 2019 r. zalecają rozważenie HBOT jako terapii addytywnej w nieogojących się owrzodzeniach o etiologii niedokrwiennej pomimo zastosowania terapii standardowych, jednocześnie wskazują na słabą jakość dowodów. WHS 2016 rekomenduje zastosowanie HBOT w przypadku owrzodzeń cukrzycowych. Kanadyjskie towarzystwo w swoim dokumencie (Wounds Canada 2021a) podkreśla, że brakuje wystarczających dowodów za rutynowe stosowanie terapii HBOT w leczeniu stopy cukrzycowej, można ją rozważyć w przypadku nieogojących się ran o etiologii niedokrwiennej. Natomiast w dokumencie NICE z 2019 terapia HBOT wymieniana jest jako zalecana jedynie w ramach badania klinicznego.

### Leczenie owrzodzeń żylnych

Odnaleziono 2 dokumenty opisujące zalecenia postępowania w przypadku leczenia ran przewlekłych o etiologii żyłnej (Wounds Canada 2021b; WHS 2015a). Wytyczne kanadyjskie (Wounds Canada 2021b) zalecają 4-stopniowe podejście do pielęgnacji owrzodzeń żylnych, które obejmuje: oczyszczanie, opracowanie rany

(debridement), kontrolę równowagi bakteryjnej i kontrolę wilgotnego środowiska, a następnie wybór odpowiedniego opatrunku i/lub terapii zaawansowanej. Natomiast wytyczne międzynarodowe WHS 2015a zalecają całościowe podejście do leczenia owrzodzeń żylnych według schematu ABC (A – choroba układowa i leki; B – odżywianie; C – ukrwienie i utlenowanie tkanek).

Żadne z powyższych wytycznych nie zawiera informacji na temat zastosowania hemoglobiny w sprayu w leczeniu owrzodzeń żylnych. Kanadyjskie wytyczne z 2021 (Wounds Canada 2021b) w przypadku owrzodzeń żylnych podudzi, które nie goją się pomimo optymalnego leczenia i pewności diagnozy, zalecają rozważyć zaawansowane terapie ran. Pośród terapii zaawansowanych wymieniają miejscową terapię tlenem oraz terapię tlenem hiperbarycznym (HBOT). Miejscową terapię tlenem określają mianem innowacyjnej, przytaczając wyniki badania dotyczącego TWO2 (ang. Topical Wound Oxygen), czyli miejscowej tlenoterapii ran wysokociśnieniowej, cyklicznej. Wskazują ponadto, że stosowanie HBOT budzi kontrowersje, ponieważ nie ma wystarczających dowodów potwierdzających stosowanie tej metody w leczeniu owrzodzeń żylnych. Wytyczne WHS 2015a nie odnoszą się do żadnych form tlenoterapii owrzodzeń żylnych.

### Leczenie owrzodzeń tętniczych

Odnaleziono 2 dokumenty opisujące zalecenia postępowania w przypadku leczenia ran przewlekłych o etiologii tętniczej (Wounds Canada 2021c; WHS 2015b). Wytyczne kanadyjskie (Wounds Canada 2021c) zalecają 4-stopniowe podejście do pielęgnacji owrzodzeń tętniczych, które obejmuje: oczyszczanie, opracowanie rany (debridement), kontrolę równowagi bakteryjnej i kontrolę wilgotnego środowiska, a następnie wybór odpowiedniego opatrunku i/lub terapii zaawansowanej. Wytyczne międzynarodowe (WHS 2015b) wspominają o akronimie TIME (tkanka, infekcja, wilgotność, nabłonek) oraz doborze odpowiedniego opatrunku i/ lub terapii adjuwantowej.

W obu dokumentach tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT) pojawia się jako element leczenia owrzodzeń niedokrwiennych u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub nie kwalifikują się rewaskularyzacji. Choć wytyczne kanadyjskie wskazują, że brakuje silnych dowodów na poparcie rutynowego stosowania tej terapii. Dokumenty te odnoszą się również do zastosowania miejscowej terapii tlenem w przypadku owrzodzeń tętniczych. W wytycznych WHS 2015b zastosowanie miejscowej terapii tlenem jest rekomendowane w leczeniu ran niedokrwiennych, choć konieczne są dalsze badania w celu wyklarowania korzyści wynikających z leczenia tą metodą. Kanadyjskie zalecenia wskazują natomiast na niewystarczającej ilości dowodów aby wydać rekomendację dla rutynowego zastosowania miejscowej terapii tlenem w procesie gojenia owrzodzeń tętniczych.

Żaden z wymienionych dokumentów nie zawiera informacji o stosowaniu preparatu z hemoglobina w sprayu w procesie gojenia owrzodzeń tętniczych.

### Leczenie odleżyn

Odnaleziono 3 dokumenty zawierające wytyczne postępowania w przypadku odleżyn (PTLR 2020b; Wounds Canada 2021d; EPUAP/NPIAP/PPIA 2019). Europejskie (EPUAP/NPIAP/PPIA 2019) oraz polskie (PTLR 2020b) wytyczne zalecają w przypadku odleżyn podejście oparte na akronimie TIMERS (T – opracowanie tkanek, I – kontrola infekcji i zapalenia, M – utrzymanie równowagi wilgotności, E – nieprawidłowe brzozy i zaburzenia naskórkowania, R – naprawa i regeneracja oraz S – czynniki społeczne i indywidualne predyktory). Natomiast wytyczne kanadyjskie (Wounds Canada 2021d) zalecają uwzględnienie w opiece nad raną następujące etapy: oczyszczanie, opracowanie rany (debriding), kontrola równowagi bakteryjnej oraz kontrola wilgotnego środowiska rany, a następnie wybranie odpowiedniego opatrunku i/lub terapii zaawansowanej.

Rekomendacje polskie nie odnoszą się do stosowania preparatu z hemoglobina w sprayu ani innych form tlenoterapii w leczeniu odleżyn.

Dokument europejski (EPUAP/NPIAP/PPIA 2019) wymienia terapię tlenem hiperbarycznym (HBOT) oraz miejscową terapię tlenem podkreślając, że istnieje niewystarczająca ilość dowodów aby wydać rekomendację do ich stosowania w leczeniu odleżyn. Ponadto w dokumencie EPUAP/NPIAP/PPIA 2019 pojawia się również odniesienie do leczenia odleżyn z zastosowaniem hemoglobiny wskazując, że istnieje zbyt mało dowodów (brak możliwości oceny skuteczności), co nie pozwoliło wydać rekomendacji.

Dokument Wounds Canada 2021d wymienia terapię tlenem hiperbarycznym (HBOT) oraz miejscową terapię tlenem jako terapie zaawansowane, które można rozważyć u pacjentów z przewlekłymi odleżynami, podkreślając, że istnieje mała ilość dowodów potwierdzających ich skuteczność i konieczność dalszych badań.



### Leczenie ran przewlekłych:

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się ogólnie do problemu związanego z leczeniem ran (PTLR 2020a; ICW 2020; NHS 2020; HSE 2018) oraz jedno zalecenie dotyczące zastosowanie terapii tlenem w leczeniu ran (EWMA 2017).

Wytyczne polskie PTLR i brytyjskie NHS zalecają postępowanie z ranami zgodne z akronimem TIME, nie odnosząc się do zastosowania miejscowej terapii tlenem, w tym zastosowania hemoglobiny w sprayu, oraz terapii tlenem hiperbarycznym (HBOT) w leczeniu ran przewlekłych. Koncepcja ta ulega zmianie w przypadku niemieckiego dokumentu (ICW 2020), zgodnie z którym proces leczenia powinien być oparty na akronimie MOIST i zawierać element związany z utrzymaniem balansu tlenowego. Do tego celu według niemieckiego dokumentu w przypadku braku oczekiwanych wyników po przeprowadzonym leczeniu metodami kompresjoterapii lub rewaskularyzacji należy zastosować spray z hemoglobina i/lub terapię tlenową normo – lub hiperbaryczną celem stworzenia odpowiedniego balansu tlenowego. Natomiast dokument irlandzki HSE 2018 nie odnosi się do stosowania hemoglobiny w sprayu w leczeniu ran przewlekłych, ani do innych form miejscowej tlenoterapii. Jednakże wśród terapii zaawansowanych w leczeniu ran przewlekłych wymienia terapię hiperbaryczną i zaleca stosowanie tej terapii połączeniu z konwencjonalnymi metodami leczenia ran. W dokumencie europejskim EWMA 2017 hemoglobina w sprayu jest zalecana w leczeniu ran przewlekłych z siłą zaleceń 1B. Ponadto wytyczne europejskie zalecają inne formy miejscowej tlenoterapii ran przewlekłych: miejscową tlenoterapię ran wysokociśnieniową, terapię tlenem o niskim stałym ciśnieniu w zamkniętej komorze, ciągłe miejscowe dostarczanie tlenu normobarycznego (CDO), terapię tlenem uwalnianym z opatrunków lub żeli oraz dostarczanie reaktywnych form tlenu (ROS) w związku ze stosowaniem roztworów do płukania ran i żelu do ran. Dodatkowo wytyczne EWMA 2017 zalecają stosowanie tlenoterapii hiperbarycznej m.in.: w leczeniu ran w zespole stopy cukrzycowej, w leczeniu owrzodzenia niedokrwiennego, w leczeniu wybranych trudno gojących się ran wtórnych do procesów ogólnoustrojowych.

### Podsumowując:

- wśród zaleceń dotyczących leczenia owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej wytyczne polskie PTLR 2022 wymieniają pośród miejscowych tlenoterapii terapię z wykorzystaniem hemoglobiny jako nośnika tlenu. Jednocześnie wskazując, że z uwagi na brak silnych dowodów niemożliwe jest stworzenie zaleceń dotyczących stosowania miejscowej terapii tlenem.
- zalecenia dotyczące leczenia owrzodzeń żylnych oraz leczenia owrzodzeń tętniczych nie wspominają o stosowaniu hemoglobiny w sprayu w terapii ran,
- wśród zaleceń dotyczących leczenia odleżyn, wyłącznie wytyczne europejskie EPUAP/NPIAP/PPIA 2019 wspominają o leczeniu odleżyn z zastosowaniem hemoglobiny wskazując, że istnieje zbyt mało dowodów (brak możliwości oceny skuteczności), co nie pozwala wydać rekomendacji;
- wśród ogólnych wytycznych dotyczących leczenia ran w dwóch (ICW2020, EWMA 2017) pojawiła się wnioskowana technologia. W dokumencie europejskim EWMA 2017 hemoglobina w sprayu jest zalecana w leczeniu ran przewlekłych z siłą zaleceń 1B, jako terapia dodana do standardowego leczenia. Wytyczne wskazują ponadto, że spray z hemoglobina można stosować z większością istniejących schematów leczenia. Wytyczne niemieckie ICW 2020 wskazują na możliwość stosowania sprayu z hemoglobina w celu stworzenia balansu tlenowego w leczeniu ran przewlekłych, w przypadku nieskutecznej rewaskularyzacji i/lub kompresjoterapii.

### **3.4.2 Opinie ekspertów**

Poniżej przedstawiono opinie eksperta klinicznego oraz przedstawiciela organizacji pacjenckiej, ankietowanych przez Agencję w zakresie interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Zgodnie z opinią

[redacted], pacjenci z ranami przewlekłymi korzystają obecnie z terapii podciśnieniowej (NPWT), tlenoterapii, opatrunków specjalistycznych oraz larwoterapii. Zdaniem eksperta wprowadzenie do refundacji wyrobu Granulox może

spowodować zwiększenie częstości stosowania NPWT (z 10% do 15%, wzrost o 5%) oraz zmniejszenie częstości stosowania tlenoterapii (z 10% do 5%, spadek o 5%). Jednocześnie refundacja wyrobu Granulox nie wpłynie na częstość stosowania opatrunków specjalistycznych.

Ponadto w opinii eksperta odsetek osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wyniesie od 2% do 5% w zależności od etiologii rany (2% w przypadku wtórnego gojenia ran pooperacyjnych, 5% w przypadku owrzodzeń żylnych, tętniczych i mieszanych kończyn dolnych oraz owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej; patrz Tabela 13). Tym samym wydaje się, że zdaniem eksperta ogólna częstość stosowania tlenoterapii będzie na podobnym poziomie, ale wyrób Granulox częściowo zastąpi obecnie stosowane formy tlenoterapii.

**Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych oraz problemów z dostępem do terapii**

Zagadnienie		Anna Śliwińska Prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków																	
Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianym wskazaniu	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</th> <th colspan="2">Odsetek pacjentów stosujących</th> </tr> <tr> <th>aktualnie</th> <th>w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NPWT</td> <td>10%</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>Tlenoterapia</td> <td>10%</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>Opatrunki specjalistyczne</td> <td>70%</td> <td>70%</td> </tr> <tr> <td>Larwoterapia</td> <td>2%</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table>	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	NPWT	10%	15%	Tlenoterapia	10%	5%	Opatrunki specjalistyczne	70%	70%	Larwoterapia	2%	bd	nd
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących																		
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii																	
NPWT	10%	15%																	
Tlenoterapia	10%	5%																	
Opatrunki specjalistyczne	70%	70%																	
Larwoterapia	2%	bd																	
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koszty ponoszone przez pacjenta pomimo refundacji,</li> <li>Brak dostępności do innowacyjnych technologii (brak refundacji),</li> <li>Dostępność innowacyjnych rozwiązań w aptekach,</li> <li>Niska skuteczność związana z stosowaniem niespecialistycznych rozwiązań</li> </ul>	<p>Odpowiedź dotyczy zespołu stopy cukrzycowej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak refundacji nowych, skutecznych rozwiązań</li> <li>Wysokie koszty leczenia nawet przy stosowaniu refundowanych rozwiązań (niski limit w grupie)</li> <li>Niski poziom edukacji w obszarze leczenia ran wśród niektórych lekarzy i pielęgniarek</li> <li>Wieloletnie gojenie finalnie zakończone amputacją (niska skuteczność)</li> </ul> <p>Dane: Wypowiedzi pacjentów i klinicystów</p>																	
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Refundacja, świadczenia szpitalne obejmujące tlenoterapię miejscową w postaci aerozolu.	<p>Odpowiedź dotyczy zespołu stopy cukrzycowej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Refundacja nowych, skutecznych rozwiązań</li> <li>Podniesienie limitu w grupie 220.14</li> <li>Systemowa edukacja lekarzy i pielęgniarek z zakresu leczenia ran (także lekarzy POZ, przynajmniej na podstawowym poziomie, aby usprawnić właściwą diagnostykę i kwalifikację pacjentów do leczenia specjalistycznego)</li> <li>Badania przepływow</li> <li>Świadczenia szpitalne związane z leczeniem ran innowacyjnymi metodami</li> <li>Znajomość produktów innowacyjnych i skutecznych</li> <li>Właściwa dystrybucja</li> </ul> <p>Dane: Wypowiedzi pacjentów i klinicystów + obserwacje własne</p>																	

Skróty: bd- brak danych

Ponadto ekspertów zapytano o stosowanie przez pacjentów z owrzodzeniami tlenoterapii.

wskazał, że włączenie w proces leczenia ran przewlekłych form tlenoterapii jest istotne w kontekście poprawy uzyskiwanych efektów klinicznych. W opinii eksperta obecnie pacjenci z ranami przewlekłymi korzystają z refundowanej terapii hiperbarycznej (ok. 5% chorych) oraz nier refundowanych: wyrobu Granulox (ok. 2% chorych), miejscowej komory hiperbarycznej (<1% chorych) i miejscowej ciągłej tlenoterapii bez ciśnienia (<1% chorych) (patrz tabela poniżej). Ponadto ekspert wskazał, że wyrób Granulox będzie stosowany jako terapia dodana do terapii standardowej i jest zalecany *ze względu na duże korzyści kliniczne związane z utlenowaniem łożyska rany*. Jednocześnie ekspert podał, że Granulox może zastąpić miejscową komorę hiperbaryczną i ciągłą miejscową tlenoterapię (bez ciśnienia) w leczeniu ran przewlekłych.

Pani Anna Śliwińska, Prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków, wskazała, że pacjenci z owrzodzeniami w zespole stopy cukrzycowej korzystają z tlenoterapii ran przewlekłych np.: w postaci komory hiperbarycznej *jeśli mają możliwość chodzić i nie mają przeciwwskazań*, a także korzystają z terapii wyrobem Granulox *(są to pacjenci, którzy nie zostali zakwalifikowani do rewaskularyzacji, a po terapii mają wygojone kikuty)*.

**Tabela 16. Formy tlenoterapii stosowane przez pacjentów z owrzodzeniami przewlekłymi – opinia**

Forma tlenoterapii	Odsetek stosujących wśród osób z ranami przewlekłymi	Czy jest finansowana ze środków publicznych?	Miejsce stosowania (w warunkach: szpitalnych, ambulatoryjnych, domowych)
komora hiperbaryczna	5%	<i>tak</i>	<i>Szpital, ambulatorium</i>
miejscowa komora hiperbaryczna (np. produkt TWO2 firmy Aoti)	<1%	<i>nie</i>	<i>Szpital, dom</i>
miejscowa ciągła tlenoterapia (bez ciśnienia) (np. produkt Natrox)	<1%	<i>nie</i>	<i>Szpital, dom</i>
wyrób medyczny Granulox	2%		<i>Szpital, ambulatorium, dom</i>

### 3.5 Refundowane technologie medyczne

Pacjenci z przewlekłymi ranami w Polsce mogą korzystać z opieki w ramach świadczenia Kompleksowe leczenie ran przewlekłych (KLPR-2), wcześniej realizowanego jako Kompleksowe leczenie ran przewlekłych (KLPR-1). Realizacja świadczenia odbywa się poprzez kompleksowe zastosowanie dostępnych efektywnych metod leczenia, zintegrowanie procesu świadczenia usług przy udziale świadczeń ambulatoryjnych i stacjonarnych (szpital) oraz monitorowanie i zarządzanie procesem leczenia przy udziale systemu teleinformatycznego. Realizacja świadczenia w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej możliwa jest w poradni specjalistycznej: diabetologicznej, leczenia chorób naczyń oraz chirurgii ogólnej oraz w ramach porady lekarskiej lekarza podstawowej opieki zdrowotnej lub porady pielęgniarskiej. W zakresie leczenia szpitalnego świadczenie może być zrealizowane na oddziale chirurgii naczyniowej lub chirurgii ogólnej.

W opisie świadczenia KLPR-2 ranę przewlekłą zdefiniowano jako ranę, która pomimo zastosowania leczenia miejscowego nie uległa wygojeniu w czasie dłuższym niż 6 tygodni od jej wystąpienia. Wyjątek stanowi rana rozpoznana, w ramach zespołu stopy cukrzycowej od II stopnia w skali PEDIS utrzymująca się ponad 2 tygodnie od pierwszej udokumentowanej wizyty rozpoczynającej proces leczenia. W ramach świadczenia dostępne są procedury związane z oczyszczeniem i płukaniem rany, przeszczepieniem skóry, zamknięciem ubytku, USG naczyń kończyn – Doppler, badaniem materiału biologicznego oraz założeniem opatrunku na ranę. Ponadto w ramach świadczenia może być wykonana miejscowa terapia podciśnieniem i oksigenacja hiperbaryczna. Szczegółowa charakterystyka świadczenia została opisana w załączniku nr 2 do Zarządzenia prezesa NFZ Nr 213/2020/DSOZ z dnia 31.12.2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.

Terapia tlenem hiperbarycznym jest refundowana również w ramach katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (patrz tabela poniżej). Świadczenie odbywa się w warunkach ambulatoryjnych i/lub w warunkach szpitalnych. Warunki realizacji świadczenia 5.10.00.0000151 opisane są w załączniku nr 4 do rozporządzenia MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego Lp. 17, natomiast warunki realizacji świadczenia 5.10.00.0000152 w załączniku nr 5 do rozporządzenia MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej Lp. 14. W żadnym z powyższych dokumentów nie zdefiniowano populacji, która może skorzystać z powyższego świadczenia. Tym samym należy przyjąć, że powyższymi produktami można rozliczyć terapię hiperbaryczną stosowaną w ramach leczenia rany przewlekłej.

**Tabela 17. Produkty do rozliczania terapii hiperbarycznej [Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ, Zał. nr 1]**

kod zakresu	nazwa zakresu	kod produktu	nazwa produktu	jednostka rozliczeniowa	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa produktu rozliczeniowego	warunki wykonania	
							w trybie ambulatoryjnym	w trybie hospitalizacji
11.9800.041.02	terapia hiperbaryczna	5.10.00.0000151	Terapia hiperbaryczna (1 sprzężenie u 1 pacjenta) – z zapewnieniem 24h dostępności	punkt	520	520,00	x	x
		5.10.00.0000152	Terapia hiperbaryczna (1 sprzężenie u 1 pacjenta) – bez zapewnienia 24h dostępności	punkt	360	360,00	x	

1 pkt = 1 PLN

Źródło: Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie;

Link: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1672019dsoz,7081.html>

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. na liście refundacyjnej nie ma produktów leczniczych i wyrobów medycznych zawierających hemoglobinę do stosowania miejscowego w leczeniu ran przewlekłych. Ponadto w refundacji nie ma innych wyrobów medycznych (np. w postaci plastrów czy żelu), których działanie polega na dostarczeniu tlenu do rany. Wśród refundowanych wyrobów medycznych w przewlekłych owrzodzeniach znajduje się 271 opatrunków (unikatowe kody GTIN) przydzielonych do 14 grup limitowych (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej). We wskazaniu przewlekłe owrzodzenia opatrunki są refundowane z odpłatnością 30%.

Ponadto w rozporządzeniu MZ z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie nie zidentyfikowano wyrobów przeznaczonych dla pacjentów z ranami przewlekłymi.

**Tabela 18. Grupy limitowe, w ramach których refundowane są opatrunki we wskazaniu „przewlekłe owrzodzenia” (Źródło: Obwieszczenie MZ na dzień 1 maja 2022 r.)**

Grupa limitowa	Podstawa limitu	Wysokość limitu finansowania (zł)	Liczba unikatowych produktów refundowanych w przewlekłych owrzodzeniach
220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne,	Sorbalgon, jałowy opatrunek z alginianów wapnia, 10x20 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	20,11	7
220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	Allewyn Ag Sacrum, opatrunek specjalistyczny - pianka poliuretanowa na okolicę krzyżową o rozmiarze 17cm x 17cm zawierająca sulfadiazynę, 289 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	41,62	30
220.12, Opatrunki w postaci żelu	Microdacyn 60 Hydrogel, żel, 250 g, 1 szt.	75,60	6
220.13, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające nanokrystaliczne srebro	Acticoat Flex 3 20cm x 40cm, opatrunek o rozmiarach 20cm x 40cm pokryty nanokrystalicznym srebrem, 800 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	97,80	3
220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	Atrauman Ag 10x20 cm, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 200 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	28,58	27
220.15, Opatrunki biopolimerowe	Dibucell Active 10x10 cm, jałowy opatrunek biopolimerowy, 100 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	25,32	1
220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	Granuflex - opatrunek hydrokoloidowy 15x15 cm, opatrunek hydrokoloidowy, 225 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	15,11	21
220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami	HydroTac comfort 20x20 cm, jałowy opatrunek hydropolimerowy, 400 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	26,99	8

Grupa limitowa	Podstawa limitu	Wysokość limitu finansowania (zł)	Liczba unikatowych produktów refundowanych w przewlekłych owrzodzeniach
220.4, Opatrunki poliuretanowe	CoFlex TLC Zinc Lite 10x550 cm, opatrunek, 5500 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	114,69	17
220.5, Opatrunki hydrożelowe	Aqua-Gel 12x24 cm, opatrunek hydrożelowy, 288 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	18,71	4
220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	Zetuvit Plus 10x10 cm, opatrunek z superabsorbentem, 100 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	13,47	133
220.7, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra	Vliwaktiv Ag opatrunek węglowy, ze srebrem, sterylny, 10x10 cm, tamponada do ran głębokich, opatrunek, 100 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	12,81	1
220.8, Opatrunki z węglem aktywowanym	Vliwaktiv opatrunek węglowy, chłonny, sterylny, 10x10 cm, opatrunek, 100 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	6,19	1
220.9, Opatrunki kolagenowe	UrgoStart Plus Pad 15x20 cm, opatrunek na rany, 300 cm <sup>2</sup> , 1 szt.	84,34	12

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.

Link: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r>

### 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 19. Komparator wybrany przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Placebo</b> (brak leczenia z użyciem hemoglobiny w aerozolu) <b>jako interwencja dodana do standardowego postępowania</b> (SoC, ang. standard of care) realizowanego z wykorzystaniem materiałów opatrunkowych oraz świadczeń, które obecnie finansowane są w Polsce w leczeniu ran przewlekłych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyrób medyczny (...) stosowany jest jako terapia dodatkowa do standardowego postępowania, tym samym SoC nie stanowi alternatywy dla wnioskowanej interwencji. Ze względu na to, że preparat nie powinien być stosowany z opatrunkami o charakterze okluzyjnym, u części pacjentów konieczna będzie zmiana przyjętego postępowania (tj. rezygnacja z opatrunków okluzyjnych na rzecz paro- i gazo-przepuszczalnych), jednak zmiany te dokonywane będą w ramach standardowej opieki.</li> <li>Wśród metod tlenoterapii ran przewlekłych poza wnioskowaną technologią dostępne są inne opcje, takie jak tlenoterapia hiperbaryczna, miejscowa tlenoterapia przy pomocy systemów dostarczania tlenu, opatrunki wysyczone tlenem. Wśród wymienionych metod, w Polsce, finansowana jest jedynie tlenoterapia hiperbaryczna. Należy jednak zaznaczyć, iż jej dostępność dla pacjentów z ranami przewlekłymi jest ograniczona i nie jest ona stosowana szeroko w tej populacji. Dodatkowo, metoda ta ze względu na systemowe (ogólnoustrojowe) działanie może wykazywać inne efekty niż tlenoterapie stosowane jedynie miejscowo (w tym THS). Biorąc pod uwagę powyższe, a także fakt, iż preparat Granulox® może być stosowany jako uzupełnienie tlenoterapii hiperbarycznej lub tlenoterapii przy pomocy systemów ciągłego podawania tlenu (typu Natrox®) nie uważa się tych metod za alternatywne dla ocenianej interwencji.</li> <li>Wytyczne praktyki klinicznej jako terapie dodatkowe w leczeniu ran przewlekłych obok terapii tlenowych wymieniają m.in. terapię próżniową, ultradźwiękami, elektrostymulację, kompresjoterapię, odciążenie stopy cukrzycowej. Wspomniane interwencje charakteryzują się całkowicie odmienną zasadą działania i prowadzą do innych efektów terapeutycznych niż terapie tlenowe. Należy dodatkowo zauważyć, iż wnioskowana technologia może być stosowana niezależnie od wymienionych metod, w związku z czym inne formy terapii uzupełniającej nie stanowią komparatora dla przedmiotowej interwencji.</li> </ul>	<p>W ocenie analityków Agencji wybór placebo jako interwencji porównawczej wydaje się zasadny. Aktualnie dostępne dane nie pozwalają wysunąć jednoznacznych wniosków co do zastępowania przez wyrób Granulox innych form tlenoterapii stosowanych przez pacjentów z ranami przewlekłymi (szerszy komentarz poniżej).</p>

Skróty: SoC – Terapia standardowa (ang. standard of care), THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)



**Komentarz Agencji:**

Odnalezione wytyczne kliniczne w niewielkim stopniu odnoszą się do stosowania hemoglobiny w sprayu oraz innych form tlenoterapii w leczeniu ran przewlekłych. W wytycznych EWMA 2017 wskazano, że hemoglobina w sprayu jest zalecana w leczeniu ran przewlekłych, jako terapia dodana do standardowego leczenia. Wytyczne wskazują ponadto, że spray z hemoglobina można stosować z większością istniejących schematów leczenia.

Ekspert kliniczny, ██████████, w swojej opinii wskazał, że wyrób medyczny Granulox będzie stosowany jako terapia dodana do terapii standardowej. Jednocześnie podał również, że wyrób Granulox może zastąpić miejscową komorę hiperbaryczną i ciągłą miejscową tlenoterapię. Obie metody miejscowej tlenoterapii wskazane przez eksperta są obecnie nierefundowane w Polsce.

Z informacji dostępnych na stronie producenta<sup>1</sup> wynika, że terapia z zastosowaniem hemoglobiny w sprayu jest kompatybilna z innymi standardowymi terapiami stosowanymi podczas leczenia ran przewlekłych dostępnymi na rynku, w tym: terapią tlenem hiperbarycznym (HBOT), lokalną terapią tlenem (TOT, TCOT).

W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca został poproszony o szersze ustosunkowanie się do możliwości zastąpienia przez wyrób Granulox innych form tlenoterapii stosowanych w leczeniu ran przewlekłych. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że *wyrób Granulox może być stosowany jako terapia uzupełniająca i wspomagająca do tlenoterapii hiperbarycznej oraz innych metod tlenoterapii miejscowej, w tym także (...) 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 2016). 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.*

W ocenie analityków Agencji zebrane opinie i zalecenia nie pozwalają wysunąć jednoznacznych wniosków co do zastępowania przez wyrób Granulox innych form tlenoterapii stosowanych przez pacjentów z ranami przewlekłymi. Tym samym uzasadnienie wnioskodawcy w zakresie wyboru komparatorów uznano za wystarczające.



## 4 Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1 Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1 Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie z analizą kliniczną (AKL) wnioskodawcy „*celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa aerozolu z hemoglobina do stosowania miejscowego (THS, ang. topical haemoglobin spray) jako terapii uzupełniającej standardowe postępowanie (SoC, ang. standard of care) w leczeniu ran przewlekłych (w tym owrzodzeń żylnych, tętniczych i mieszanych kończyn dolnych, stopy cukrzycowej, odleżyn, powikłanych ran pooperacyjnych, ran zainfekowanych lub z martwicą rozplywną)*”.

Do analizy klinicznej przedłożonej wraz z wnioskiem „*włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.*”

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej i praktycznej oraz kryteria ich wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS.

**Tabela 20. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z ranami przewlekłymi (w tym owrzodzeniami żylnymi, tętniczymi i mieszаныmi kończyn dolnych, owrzodzeniami w zespole stopy cukrzycowej, powłokami ranami pooperacyjnymi, odleżynami, ranami z martwicą rozplywną lub zakażonymi po odpowiednim leczeniu) niegojącymi się pomimo stosowania terapii standardowej.	Niespełnienie kryteriów włączenia	Definicja populacji docelowej została ograniczona do pacjentów z ranami przewlekłymi niegojącymi się pomimo stosowania terapii standardowej. Takie brzmienie jest niezgodne z definicją populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wskazał, że określenie „niegojącymi się pomimo stosowania terapii standardowej” stanowi jedynie element uszczegółwiający definicję populacji, wprowadzony w celu podkreślenia, że wnioskowana technologia stanowi opcję dodaną do standardowego postępowania, i nie wpływa na jej zawężenie. Ponadto autorzy analiz potwierdzają, że zarówno przegląd systematyczny danych klinicznych, jak i pozostałe elementy analiz, przeprowadzane były w zgodzie z zaprezentowanym rozumowaniem, a więc populacja wskazana w PICOS pomimo różniącego się brzmienia jest tożsama z populacją docelową, która miałaby być objęta refundacją. Tym samym można uznać, że populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Interwencja	THS dodana do SoC - schemat podawania zgodny z zaleceniami producenta	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag
Komparatory	Placebo (brak leczenia z użyciem THS) dodane do SoC	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wielkości rany,</li> <li>całkowite wygojenie rany,</li> <li>czas do całkowitego wygojenia,</li> <li>stan rany (tkanka martwicza, powłoka fibryny, tkanka granulacyjna),</li> <li>poziom wysięku z rany,</li> <li>nasilenie bólu,</li> <li>procedury związane z raną: amputacje, infekcje wymagające antybiotykoterapii, nieplanowane operacje w celu oczyszczenia rany,</li> <li>użyteczność (łatwość stosowania, doświadczenie pacjentów),</li> <li>jakość życia.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane (AE, ang. adverse events) ogółem,</li> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. serious adverse events) ogółem,</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii,</li> <li>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,</li> <li>zgony,</li> <li>szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.</li> </ul> <p><b>Efekty pozakliniczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zużycie opatrunków,</li> <li>zaangażowanie personelu medycznego,</li> <li>inne punkty końcowe oceniające efekty pozakliniczne raportowane w badaniach</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania porównawcze, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badania kliniczne</li> <li>Nierandomizowane badania eksperymentalne z grupą kontrolną</li> <li>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną</li> </ul> </li> <li>Przeglądy systematyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opisy i serie przypadków,</li> <li>badania bez grupy kontrolnej (np. typu pre/post),</li> <li>badania przedkliniczne</li> </ul>	Brak uwag
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w języku angielskim lub polskim</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag

Skróty: THS – aerozol z hemoglobiną do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray), SoC – standardowe postępowanie (ang. standard of care)

#### 4.1.2 Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz wtórnych, dokonano przeszukania w elektronicznych bazach informacji medycznej, tj. MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Library). W ramach wyszukiwania słowa kluczowe dotyczące populacji i interwencji połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania. Ponadto przeszukano rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony wybranych agencji regulatorowych (EMA, FDA) oraz rządowych (NICE) oraz referencje odnalezionych doniesień naukowych. Dodatkowo dopuszczono możliwość podjęcia kontaktu z autorami badań w celu uzupełnienia krytycznych danych

niedostępnych w opublikowanych materiałach. Jako datę ostatniego pełnego wyszukiwania podano 28.04.2021 r. Wyszukiwanie aktualizacyjne wnioskodawca przeprowadził 10.11.2021 r. Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach informacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w elektronicznych bazach informacji medycznej: MEDLINE (PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej populacji i interwencji. Przeszukiwania przeprowadzono dnia 11.03.2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo aerozolu z hemoglobina do stosowania miejscowego w leczeniu ran przewlekłych, natomiast odnaleźli publikację z badania HAWS 2021 (Jonker 2021) opublikowaną po dniu złożenia wniosku refundacyjnego.

### 4.1.3 Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono ogółem 3 randomizowane badanie kliniczne (RCT), 3 badania obserwacyjne<sup>8</sup> oraz 4 przeglądy systematyczne. Dodatkowo w analizie opracowań wtórnych przedstawiono wyniki 1 przeglądu niesystematycznego, który został uwzględniony ze względu na aktualność i obszerność zebranych danych pomimo niespełnienia kryteriów włączenia do analizy.

W analizie klinicznej uwzględniono następujące publikacje:

- 3 badania RCT

Jedno badanie RCT z pojedynczym zaślepieniem oceniające skuteczność i bezpieczeństwo aerozolu z hemoglobina do stosowania miejscowego (THS) w porównaniu z placebo (dodanych do standardowego postępowania) w leczeniu ran przewlekłych:

- Arenbergerova 2013 (publikacja główna Arenbergerova 2013 i 2 publikacje dodatkowe: Arenbergerova 2013a i Arenberger 2015)

oraz 2 badania RCT otwarte, w których THS dodano do standardowego postępowania, a grupę kontrolną stanowili pacjenci stosujący standardowe postępowanie bez THS:

- Arenberger 2011 (publikacja główna Arenberger 2011),
- HAWS 2021 (manuskrypt do badania HAWS, wpis do rejestru ISRCT);
- 3 prospektywne badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną:
  - Hunt 2016,
  - Hunt 2017,
  - Hunt 2018;

W badaniach THS stosowano jako terapię dodaną do standardowego postępowania. Dane o efektywności THS zbierano w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, natomiast wyniki obserwacji porównano z historyczną grupą kontrolną, w ramach której stosowano wyłącznie postępowanie standardowe.

- 4 opracowania przeglądy systematyczne:
  - Elg 2018,
  - Loh 2020,
  - Hu 2020,
  - Kröger 2020;
- 1 przegląd niesystematyczny (Davies 2020).

W zakresie kryteriów włączenia, do badań pierwotnych kwalifikowano pacjentów:

<sup>8</sup> W AKL wnioskodawcy wskazano, że są to badania eksperymentalne bez randomizacji (ang. non-randomized clinical trial) jednakże z uwagi na fakt, że w publikacjach z badań Hunt 2016, Hunt 2017 i Hunt 2018 wskazano, że wspomniane badania nie stanowią formalnie badań klinicznych, ale ocenę w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, należy powyższe badania traktować jako badania obserwacyjne

- z owrzodzeniem stopy utrzymującym się co najmniej 4 tygodnie (HAS 2021),
- z owrzodzeniem żylnym nogi utrzymującym się przez >8 tygodni (Arenbergerova 2013),
- z owrzodzeniem nogi utrzymującym się przez  $\geq 8$  tygodni, leczonym nieskutecznie popularnymi w regionie metodami terapeutycznymi (Arenberger 2011),
- z gojącymi się lub niegojącymi się ranami z  $\geq 10\%$  pokryciem martwicą rozplywną (Hunt 2018),
- z niegojącymi się ranami, tj. <40% redukcja owrzodzenia w ostatnich 4 tygodniach pomimo stosowania terapii standardowej (zgodnej z obowiązującymi wytycznymi) (Hunt 2017),
- ze stwierdzoną stopą cukrzycową nieodpowiadającą na leczenie, tj. <40% redukcja owrzodzenia w ostatnich 12 tygodniach (Hunt 2016).

Tym samym we włączonych badaniach pierwotnych, z wyjątkiem badania Hunt 2018, wzięli udział pacjenci z ranami, które nie uległy wygojeniu przez co najmniej 4 tygodnie.

Badania pierwotne włączone do AKL różniły się między sobą pod względem m.in.:

- liczebności populacji uwzględnionej w badaniach (w badaniach RCT liczebność populacji wynosiła od 38 do 72 pacjentów, a w badaniach obserwacyjnych od 40 do 200 pacjentów),
- okresu leczenia (w badaniach RCT czas leczenia wahał się w przedziale od 12 do 26 tyg., a w obserwacyjnych od 26 do 28 tyg.),
- charakterystyki rany (do badań RCT włączano pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych, a do badań obserwacyjnych z owrzodzeniami w ZSC (Hunt 2016), trudno gojących się ranami niezależnie od etiologii (Hunt 2017), z ranami z obecnością martwicy rozplywnej niezależnie od etiologii (Hunt 2018)).

Ponadto we włączonych badaniach pierwotnych THS była stosowana w różnych odstępach czasu. W badaniu RCT Arenbergova 2013 terapię z zastosowaniem THS lub PLC stosowano codziennie podczas wymiany opatrunku. Pacjenci podlegali hospitalizacji przez pierwsze 2 tyg. terapii, a następnie kontynuowali terapię w domu z pomocą pielęgniarki. W badaniu RCT Arenberger 2011 pacjentów zrandomizowano do grupy z lub bez THS. Preparat z hemoglobina aplikowano codziennie na oczyszczoną ranę z możliwością wydłużenia interwału (na dwa/trzy dni) pomiędzy podaniami wraz z postępem leczenia. W badaniu nie podano informacji na temat warunków w jakich była wykonana aplikacja (domowe/ambulatoryjne) oraz osób, które ją wykonywały (pacjent/personel medyczny). W grupie kontrolnej stosowano leczenie standardowe co drugi dzień. W badaniu RCT HAWS 2021 THS aplikowano podczas wizyty w klinice 2 razy w tygodniu, a w grupie kontrolnej wizyty odbywały się raz w tygodniu. Natomiast w badaniach obserwacyjnych pacjenci z grupy badanej leczeni byli z zastosowaniem THS podawanym 2 razy w tygodniu do całkowitego zamknięcia rany. W badaniu Hunt 2016 THS podawała pielęgniarka, w badaniu Hunt 2017 aplikację THS przeprowadzał pacjent lub opiekun, a w badaniu Hunt 2018 pacjent.

Dodatkowo badania pierwotne mogły się różnić pod względem zastosowanego standardowego postępowania. Standardową opieką w badaniach randomizowanych była kompresjoterapia (Arenbergerova 2013), usunięcie tkanki martwiczej, antybiotykoterapia, odciążenie kończyny dolnej (HAWS 2021) oraz zastosowanie odpowiednich opatrunków. W publikacji Arenberger 2011 nie podano co stanowiło terapię standardową. W badaniach obserwacyjnych jako standardową terapię stosowano wcześniejsze metody leczenia oraz oczyszczanie rany w zależności od potrzeby. W badaniu Hunt 2016 dodatkowo uwzględniono w obu grupach środki odciążające t.j. buty chirurgiczne, powietrzne, piankowe i opatrunki gipsowe. W badaniach obserwacyjnych grupę kontrolną stanowiła grupa historyczna, poddawana standardowej terapii w tych samych ośrodkach badawczych na rok przed rozpoczęciem badania.

#### 4.1.3.1 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne najważniejszych informacji odnoszących się do charakterystyki badań pierwotnych włączonych do AKL. Zestawienie podzielono na dwie części w zależności od typu badań: badania RCT i prospektywne badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale Aneksie D i E do AKL wnioskodawcy.

Tabela 21. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania RCT</b>			
<p><b>HAWS 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grant naukowy Mólnyck Health Care</p> <p>Kraj: Wielka Brytania</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne badanie kliniczne,</li> <li>randomizowane 1:1 ze stratyfikacją ze względu na etiologię rany i na wielkość rany,</li> <li>jednośrodkowe,</li> <li>otwarte (bez zaślepienia).</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS: 10% roztwór hemoglobiny w aerozolu (Granulox) наносzony na oczyszczoną ranę z odległości 5-10 cm, aplikowany przez 1-2 sekundy do całkowitego pokrycia powierzchni rany, pokryty opatrunkiem. Roztwór nakładano dwa razy w tygodniu podczas wymiany opatrunku. W trakcie pierwszej wizyty w tygodniu stosowano standardowe przygotowanie rany w tym usuwano tkankę martwiczą przed aplikacją preparatu, w trakcie drugiej wizyty w tygodniu ranę przemywano jedynie roztworem soli fizjologicznej, a następnie aplikowano preparat.</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak THS: terapia standardowa; wizyty odbywały się raz w tygodniu</li> </ul> <p><u>Standardowe postępowanie stosowane w obu grupach:</u></p> <p>Pacjenci otrzymywali standardową terapię, w tym usunięcie tkanki martwiczej, antybiotykoterapię, odciążenie nogi jeżeli było wskazane. Wybór opatrunku zależał od wytycznych panujących w ośrodku.</p> <p><u>Hipoteza wyjściowa</u> : <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> max. 20 tygodni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Faza screeningu: 2 tygodnie</li> <li>Faza leczenia: 12 tygodni</li> <li>Faza długoterminowej obserwacji: do 18-go tygodnia</li> </ul> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tyg.</p> <p><u>Uwagi:</u> Pacjenci leczeni preparatem Granulox odbywali wizyty dwa razy w tygodniu zaś pacjenci z grupy kontrolnej odbywali wizyty raz w tygodniu w 12-tygodniowym okresie leczenia. W 18. tygodniu lekarze dzwonili do pacjentów w celu sprawdzenia statusu rany oraz wystąpienia działań niepożądanych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek &gt;18 lat;</li> <li>Owrzodzenie stopy utrzymujące się przez <math>\geq 2</math> tygodnie (po zakończeniu okresu screeningu okres utrzymywania się rany wynosił 4 tygodnie)</li> </ul> <p>Kryteria włączenia do fazy eksperymentalnej badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rana, w przypadku której w czasie okresu screeningu (2 tyg.) obserwowano &lt;50% wygojenia (przez pierwszych 11 mies. badania punkt odcięcia wynosił 30%)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba psychiczna lub inny stan medyczny, który wpływa na świadome wydanie zgody na udział w badaniu oraz stosowanie się do protokołu badania;</li> <li>Osobiste uprzedzenia do stosowania wieprzowej hemoglobiny;</li> <li>ABI&lt;0,6;</li> <li>Ciąża</li> <li>Aktywna infekcja, która nie może być leczona w poradni podologicznej.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=38</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS: N=21</li> <li>SoC: N=17</li> </ul> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS: 29%</li> <li>Brak THS: 17%</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>procentowa zmiana rozmiaru rany w 12 tyg. w porównaniu z tygodniem 0.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wygojenie rany,</li> <li>zmiana statusu rany ocenianego z zastosowaniem indeksu PUSH;</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe wymienione w raporcie ISRCTN Registry, nieraportowane w publikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena stopnia owrzodzenia w skali Texas Univt,</li> <li>zamknięcie rany,</li> <li>mobilność pacjentów w skali Life Space,</li> <li>nasilenie bólu w skali VAS,</li> <li>jakość życia w skali EQ5D,</li> <li>status rany (wyleczona, nie wyleczona, nawrót).</li> </ul>
<p><b>Arenbergerova 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Minister Zdrowia w Czechach</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne badanie kliniczne,</li> <li>randomizowane 1:1 ,</li> <li>pojedynczo zaślepione (pacjent, lekarz oceniający wyniki),</li> <li>jednośrodkowe.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci &gt;18 roku życia;</li> <li>Owrzodzenie żyłne nogi o średnicy minimum 1,6cm i maksymalnej powierzchni 50 cm<sup>2</sup> utrzymujące się przez &gt;8 tygodni;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie rozmiaru rany lub zamknięcia rany w 13 tyg.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kraj: Czechy</p>	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS: 10% roztwór hemoglobiny w aerozolu nanoszony na oczyszczoną ranę, pokryty opatrunkiem z nanowłókiem utwalonym gazą. Nakładany codziennie podczas zmiany opatrunku.</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PLC: 0,9% NaCl nanoszony na oczyszczoną ranę, pokryty opatrunkiem z nanowłókiem utwalonym gazą. Nakładany codziennie podczas zmiany opatrunku.</li> </ul> <p><u>Standardowe postępowanie stosowane w obu grupach:</u></p> <p>Kompresjoterapia zgodnie z aktualnymi wytycznymi obowiązującymi w Czechach. Zainicjowana 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Opatrunek zakładany na dzień, zdejmowany na noc.</p> <p><u>Hipoteza wyjściowa</u> : <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 13 tyg.</p> <p><u>Uwagi:</u> Pacjenci podlegali hospitalizacji przez pierwsze 2 tyg. terapii; następnie kontynuowali terapię w domu z pomocą pielęgniarki. Po zakończeniu badania wizyty pacjentów u badacza odbywały się raz na tydzień.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik kostka-ramię (ABI) &gt;0,8, w celu wykluczenia tętniczej przyczyny powstania owrzodzenia.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zapalenie naczyń;</li> <li>Owrzodzenie o innej etiologii niż żylna;</li> <li>Leczenie antybiotykami ogólnoustrojowymi, kortykosteroidami lub innymi doustnymi lekami immunosupresyjnymi przed lub w trakcie badania;</li> <li>Ciąża.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=72</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS: N=36</li> <li>Brak THS: N=36</li> </ul> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS: 6%</li> <li>PLC: 14%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie rozmiaru rany w czasie,</li> <li>jakość gojenia rany (tkanka martwicza, powłoka fibryny, granulacja i nabłonkowanie),</li> <li>nasilenie bólu w skali VAS,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>Arenberger 2011</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Minister zdrowia w prowincji Tamaulipas, Meksyk</p> <p>Kraj: Meksyk</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne badanie kliniczne,</li> <li>randomizowane 1:1,</li> <li>jednośrodkowe,</li> <li>otwarte (bez zaślepienia)</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS: cienka warstwa roztworu z hemoglobina w postaci sprayu nanoszona na oczyszczoną ranę następnie pokrywaną porowatym opatrunkiem. Roztwór nakładany początkowo codziennie, wraz z postępowaniem leczenia możliwe wydłużenie interwału pomiędzy podaniami (na dwa/trzy dni).</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak THS: leczenie antyseptyczne, oczyszczanie rany poprzez pocieranie wacikami nasączonymi dwoma różnymi środkami antyseptycznymi (0,12% chlorkiem benzalkoniowym oraz 0,8% roztworem jodu), pokrycie rany cienką warstwą wazeliny i sterylnym bawełnianym opatrunkiem co drugi dzień.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rany utrzymujące się przez ≥8 tygodni, leczone nieskutecznie popularnymi w regionie metodami terapeutycznymi;</li> <li>Wiek &gt;20 lat;</li> <li>Rana zlokalizowana w dolnej części nogi (w okolicy kostki);</li> <li>Pacjenci stosujący adekwatną terapię choroby podstawowej będącej przyczyną powstania rany;</li> <li>Powierzchnia rany mniejsza niż 35 cm<sup>2</sup> sięgająca najdalej do tkanki podskórnej (stopień 2 lub 3 wg skali Daniela);</li> <li>Wyłącznie lokalny stan zapalny.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Znana alergia na jakikolwiek ze składników preparatu;</li> <li>Miejscowa niedrożność układu dużych naczyń krwionośnych nogi;</li> <li>Ciężka lipodermatoskleroza;</li> <li>Erozja granic rany;</li> <li>Ciężka choroba ogólnoustrojowa;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do całkowitego zamknięcia rany.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek osób, u których doszło do wyleczenia rany,</li> <li>bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Standardowe postępowanie stosowane w obu grupach:</u> bd</p> <p><u>Hipoteza wyjściowa:</u> bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 26 tyg.</p> <p><u>Uwagi:</u> Ze względu na korzystne wyniki obserwowane w grupie interwencji badanie RCT przerwano po 6 miesiącach. Pacjenci grupy kontrolnej, którzy nie uzyskali optymalnych efektów leczenia w ciągu 6 miesięcy trwania badania, rozpoczęli terapię hemoglobina w aerozolu. Na tym etapie badania do leczenia włączano również pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do fazy porównawczej badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palenie ponad 20 papierosów dziennie;</li> <li>• Nadużywanie alkoholu lub narkotyków;</li> <li>• Ciąża.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów fazy randomizowanej:</u> 28</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• THS: N=14</li> <li>• Brak THS: N=14</li> </ul> <p>Po zakończeniu fazy randomizowanej wszyscy pacjenci włączeni do badania oraz niespełniający kryteriów włączenia do fazy randomizowanej mogli otrzymać wyrób Granulox. Z uwagi na powyższe łącznie hemoglobina w sprayu otrzymało 42 pacjentów, w tym 28 z fazy randomizowanej i 14 włączonych po zakończeniu badania (po 6. mies.).</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> bd</p>	
<b>Badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną</b>			
<p><b>Hunt 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Infirist Healthcare</p> <p><u>Kraj:</u> Wielka Brytania</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne badanie kohortowe prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z historyczną grupą kontrolną,</li> <li>• jednośrodkowe.</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• THS: roztwór hemoglobiny w aerozolu (Granulox) rozpylany (przez pacjenta) 5-10 cm od rany przez 1-2 sekund 2 razy tygodniu aż do wyleczenia rany.</li> </ul> <p>W grupie badanej kontynuowano stosowane wcześniej metody terapii.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak THS – terapia standardowa</li> </ul> <p><u>Standardowe postępowanie stosowane w obu grupach:</u> Oczyszczanie rany, w zależności od potrzeby.</p> <p><u>Hipoteza wyjściowa:</u> bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 26 tyg.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 26 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> <u>Grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z gojącymi się lub niegojącymi się ranami z <math>\geq 10\%</math> pokryciem martwicą rozpylną;</li> <li>• Rana bez stwierdzonej infekcji wymagającej stosowania antybiotyków.</li> </ul> <p><u>Historyczna grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kryteria włączenia jak dla grupy badanej;</li> <li>• Pacjenci poddawani standardowej terapii w ośrodku na rok przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża;</li> <li>• Rana zainfekowana</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 200</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• THS: N=100</li> <li>• Brak THS: N=100 (historyczna grupa kontrolna)</li> </ul> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• THS: 0%</li> <li>• Brak THS: 5%</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyleczenie rany w 26. Tyg.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcje rany,</li> <li>• wielkość rany,</li> <li>• poziom wysięku,</li> <li>• procentowa zawartość tkanki ziarninowej, nabłonkowej, martwiczej i nekrotycznej,</li> <li>• widoczność kości i ścięgien,</li> <li>• ból,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>Hunt 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Infirist Healthcare</p> <p><u>Kraj:</u> Wielka Brytania</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne badanie kohortowe prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z historyczną grupą kontrolną,</li> <li>• jednośrodkowe.</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• THS: roztwór hemoglobiny w aerozolu (Granulox) podawany 2 razy tygodniu</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> <u>Grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z niegojącymi się ranami, tj. <math>&lt; 40\%</math> redukcja owrzodzenia w ostatnich 4 tygodniach pomimo stosowania terapii standardowej (zgodnej z obowiązującymi wytycznymi).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyleczenie rany,</li> <li>• zmiana wielkości rany,</li> <li>• poziom wysięku,</li> <li>• powierzchnia tkanki martwiczej,</li> <li>• ból,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>aż do wyleczenia rany (samodzielnie lub przez opiekuna)</p> <p>W grupie badanej kontynuowano stosowane wcześniej metody terapii.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak THS – terapia standardowa</li> </ul> <p><u>Standardowe postępowanie stosowane w obu grupach:</u></p> <p>Oczyszczanie rany, w zależności od potrzeby.</p> <p><u>Hipoteza wyjściowa</u> :bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 26 tyg.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 26 tyg.</p>	<p><u>Historyczna grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kryteria włączenia jak dla grupy badanej;</li> <li>Pacjenci poddawani standardowej terapii w ośrodku na rok przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ostre niedokrwienie kończyn;</li> <li>Infekcja rany;</li> <li>Ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=100</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS: N=50</li> <li>Brak THS: N=50 (historyczna grupa kontrolna)</li> </ul> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS: 2%</li> <li>Brak THS: 20%</li> </ul>	
<p><b>Hunt 2016</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Infirst Healthcare</p> <p><u>Kraj:</u> Wielka Brytania</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne badanie kohortowe prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z historyczną grupą kontrolną,</li> <li>jednoośrodkowe</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS: roztwór hemoglobiny w areozolu (Granulox) podawany 2 razy tygodniu (przez pielęgniarkę) aż do całkowitego zamknięcia rany. Możliwe dodatkowe aplikacje i wymiany opatrunku jeśli konieczne do prawidłowej opieki nad raną.</li> </ul> <p>W grupie badanej kontynuowano stosowane wcześniej metody terapii, w tym opatrunki oraz sprzęty odciążające.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak THS – terapia standardowa</li> </ul> <p><u>Standardowe postępowanie stosowane w obu grupach:</u></p> <p>Środki odciążające (buty chirurgiczne, powietrzne, piankowe i opatrunki gipsowe) stosowało 55% pacjentów w każdej z grup. W obu grupach, w zależności od potrzeby przeprowadzano również proces oczyszczania rany.</p> <p><u>Hipoteza wyjściowa:</u> bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tyg.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 28 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p><u>Grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku &gt;18 lat ze stwierdzoną stopą cukrzycową nieodpowiadającą na leczenie, tj. &lt;40% redukcja owrzodzenia w ostatnich 12 tygodniach;</li> <li>Owrzodzenie zlokalizowane poniżej kostki oraz wyn k w skali SINBAD ≤2</li> </ul> <p><u>Historyczna grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kryteria włączenia jak dla grupy badanej.</li> <li>Pacjenci poddawani standardowej terapii w ośrodku na rok przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zainfekowane owrzodzenie;</li> <li>Leczenie ogólnoustrojową antybiotykoterapią lub kortykosteroidami;</li> <li>Kobiety w ciąży i karmiące piersią;</li> <li>Wskaźn k kostka-ramię &lt;0,5, ciśnienie w palcu u nogi &lt;70 mmHg lub poziom hemoglobiny A1c &gt;10% (13,3 mmol/l).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=40</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS: N=20</li> <li>Brak THS: N=20 (historyczna grupa kontrolna)</li> </ul> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS: 20%</li> <li>Brak THS: 5%</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyleczenie rany w 28. tyg.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wielkości rany,</li> <li>poziom wysięku,</li> <li>powierzchnia tkanki martwiczej,</li> <li>ból,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>

Skróty: THS – aerozol z hemoglobina do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray), PLC – placebo, SoC – terapia standardowa (ang. Standard of Care), NaCl – roztwór soli fizjologicznej

W tabelach poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki populacji, która wzięła udział w badaniach uwzględnionych w AKL.

**Tabela 22. Charakterystyka populacji w randomizowanych badaniach klinicznych**

Parametr	HAWS 2021		Arenbergerova 2013		Arenberger 2011
	THS	brak THS	THS	Placebo	THS**
Liczba pacjentów	21	17	36	36	42
Płeć; kobiety/mężczyźni	52%/48%	82%/18%	69%/31%	58%/58%	67%/33%
Średnia wieku pacjentów w latach (zakres)	64 (16)*	64 (22)*	65 (bd)	59 (bd)	63,7 (19–81)
Charakterystyka ran	Owrzodzenie stóp – 100%		Owrzodzenie żyłne nóg – 100%		Owrzodzenie nogi – 100%
Czas utrzymywania się rany; średnia (zakres) [tyg.]	17 (96)*	8 (17)*	104 (13–113)	104 (13–113)	44,8 (4–816)
Rozmiar rany; średnia (zakres) [cm <sup>2</sup> ]	0,91 (1,21)*	0,69 (1,61)*	18,7 (SD 9,9)	17,5 (SD 9,3)	bd

\*mediana (IQR)

\*\*wszyscy pacjenci, którzy stosowali interwencję (N=42), w tym 28 uczestników fazy randomizowanej badania

Skróty: THS – aerozol z hemoglobina do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

**Tabela 23. Charakterystyka populacji w prospektywnych badaniach kohortowych z historyczną grupą kontrolną**

Parametr	Hunt 2018		Hunt 2017		Hunt 2016	
	THS	brak THS*	THS	brak THS*	THS	brak THS*
Liczba pacjentów	100	100	50	50	20	20
Płeć; kobiety/mężczyźni	52%/48%	51%/49%	56%/44%	54%/46%	50%/50%	45%/55%
Średnia wieku pacjentów w latach (zakres)	42,5 (5–92)	39,3 (5–90)	51,9 (9–90)	49,7 (8–92)	55,0 (18–89)	54,4 (26–85)
Charakterystyka ran:						
• Owrzodzenie żyłne nogi	10%	11%	24%	18%	-	-
• Owrzodzenia w ZSC	9%	0%	6%	16%	100%	100%
• Urazowa	35%	43%	44%	38%	-	-
• Oparzenie	10%	9%	10%	12%	-	-
• Pooperacyjna	7%	5%	10%	10%	-	-
• Odleżyna	-	-	4%	4%	-	-
• Inne	29%	32%	2%	2%	-	-
Czas utrzymywania się rany; średnia (zakres) [tyg.]	6,5 (2–65)	7,0 (3–78)	10 (4–35)	14 (4–43)	25 (13–78)	23 (13–52)
Rozmiar rany; średnia (zakres) [cm <sup>2</sup> ]	26,9 (0,4–353,3)	17,0 (0,8–169,6)	31,6 (0,2–311)	98,4 (0,6–1492)	5,1 (bd)	6,6 (bd)

\*historyczna grupa kontrolna

Skróty: THS – aerozol z hemoglobina do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray), ZSC – zespół tony cukrzycowej

Poniżej zaprezentowano charakterystykę skal zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do AKL.

**Tabela 24. Charakterystyka skal zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do AKL**

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza	Kierunek zmiany
<b>Nasilenie bólu</b>		
VAS (ang. Visual Analogue Scale)	Skala Vas służy do subiektywnej oceny odczuwania bólu. Składa się z 10 stopniowej skali, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, a 10 maksymalny ból. Skala przyjmuje postać linijki z odpowiednim oznacznikiem.	0 odnosi się do całkowitego braku bólu. Wzrasta on wraz ze wzrostem liczb na skali kończąc się niezwykle silnym bólem.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/ kwestionariusza	Kierunek zmiany
<b>Zmiana wielkości rany</b>		
Skala PUSH	Skala PUSH jest to kompleksowe narzędzie służące do monitorowania gojenia odleżyn. Obejmuje takie elementy jak: rozmiar rany, ilości wysięku i etap gojenia według typu tkanki.	0% oznacza wygojenie rany, <100% oznacza stopień wygojenia rany; 100% oznacza ranę o tym samym rozmiarze; >100% oznacza powiększenie rany

#### 4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań RCT dla wnioskowanej terapii (Arenbergerova 2013, Arenberger 2011, HAWS 2021) zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration. Natomiast ocenę wiarygodności prospektywnych badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt.

Wnioskodawca ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniach HAWS 2021 oraz Arenbergerova 2013 określił jako wysokie, w badaniu Arenberger 2011 jako niejasne. Wiarygodność badań Arenberger 2011 i HAWS 2021 obniża fakt braku zaślepienia. Ponadto we wszystkich badaniach zastrzeżenie budzi niewystarczający opis metodyki, w tym brak szczegółów na temat metody randomizacji i ukrycia kodu alokacji. Analitycy Agencji przychylają się do oceny wnioskodawcy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2)**

Oceniany element	HAWS 2021	Arenbergerova 2013	Arenberger 2011
<b>Domena 1</b> – Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niejasne ryzyko	niejasne ryzyko	niejasne ryzyko
<b>Domena 2</b> – Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niejasne ryzyko	niejasne ryzyko	niskie
<b>Domena 3</b> – Kompletność danych	wysokie	wysokie	niejasne ryzyko
<b>Domena 4</b> – Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie	niskie	niejasne ryzyko
<b>Domena 5</b> – Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niejasne ryzyko	niejasne ryzyko	niejasne ryzyko
<b>Podsumowanie</b>	wysokie	wysokie	niejasne ryzyko

Jakość badań Hunt 2016, Hunt 2017 i Hunt 2018 oceniono na dobrą (7/9 pkt w skali NOS). W przypadku tych badań zastrzeżenia wynikają z faktu, iż grupę kontrolną stanowiła historyczna grupa pacjentów, a dobór jej przebiegał bez dopasowania ze względu na najważniejsze parametry rany. Analitycy Agencji są zgodni z oceną wnioskodawcy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Ocena wiarygodności metodologicznej w skali NOS**

Badanie	Hunt 2018	Hunt 2017	Hunt 2016
Selekcja pacjentów (maks. 4 pkt)	1	1	1
	0	0	0
	1	1	1
	1	1	1
Porównywalność grup (maks. 2 pkt)	1	1	1
	0	0	0
Wyniki (maks. 3 pkt)	1	1	1
	1	1	1
	1	1	1
Łącznie (maks. 9 pkt)	7/9	7/9	7/9

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 10 i 11 AKL wnioskodawcy):**

- W analizie uwzględniono badania także o niższej wiarygodności metodologicznej. Skuteczność oraz bezpieczeństwo THS stosowanego w połączeniu z SoC w terapii ran przewlekłych oceniona była w 3 badaniach randomizowanych oraz 3 porównawczych badaniach nRCT. (...) Zastosowany prospektywno-retrospektywny model badań nRCT wpływa na ograniczenie wiarygodności porównania z grupą kontrolną. Nie została ona wybrana z tej samej populacji co grupa badana (pacjenci leczeni w ośrodku na rok przed badaniem), nie zastosowano także dostosowania na etapie selekcji pacjentów lub analizy wyników. (...)
- Populacja uwzględniona w niektórych badaniach częściowo odbiega od wnioskowanej.
  - W badaniu Hunt 2018 uwzględniano pacjentów z ranami z >10-procentowym pokryciem martwicą rozplywną. Uwzględniano zarówno gojące, jak i niegojące się rany, a więc populacja badania jest szersza niż wnioskowana.
  - Populację badań HAWS oraz Hunt 2017 stanowili natomiast pacjenci z ranami, które w momencie kwalifikacji do fazy eksperymentalnej badań utrzymywały się pomimo przynajmniej 4-tygodniowej terapii standardowej (dopuszczalna redukcja o <50% w badaniu HAWS, <40% w badaniu Hunt 2017). Wobec tego istnieje ryzyko, iż przynajmniej część pacjentów tych badań miało ranę utrzymującą się krócej niż 6 tygodni, co stanowi wartość graniczną dla kwalifikacji pacjentów do terapii refundowanymi środkami we wskazaniu owrzodzenia przewlekłe.
  - Populację wnioskowaną stanowią pacjenci z ranami przewlekłymi utrzymującym i się pomimo standardowej terapii niezależnie od ich etiologii. Badania kliniczne prowadzone były natomiast w wybranych grupach pacjentów wobec czego nie udowodniono skuteczności interwencji we wszystkich rodzajach ran objętych wnioskowanym wskazaniem (owrzodzenia przewlekłe).
  - Kryteria włączenia niektórych badań ograniczały dodatkowo populację badaną do pacjentów w mniej zaawansowanym stanie klinicznym. W badaniu Hunt 2016 wykluczano na przykład pacjentów źle rokujących (wynik w skali SINBAD > 2), z kolei w randomizowanym badaniu Arenberger 2011 uwzględniano jedynie pacjentów z raną mniejszą niż 35 cm<sup>2</sup> sięgającą najdalej do tkanki podskórnej. Należy przy tym zaznaczyć, iż populacja wnioskowana nie jest ograniczona wynikami skali SINBAD, powierzchnią rany czy jej głębokością.
- W badaniach uwzględniono stosunkowo niewielką liczbę pacjentów. W poszczególnych grupach uwzględnionych w analizie badań populację stanowiło 17–100 pacjentów. Stosunkowo niewielka liczba pacjentów ma szczególny wpływ na ograniczone możliwości wnioskowania na podstawie analiz w podgrupach (np. analiza ze względu na czas utrzymywania się rany w badaniu HAWS, w przypadku której analizowane podgrupy obejmowały jedynie 3–12 pacjentów).
- W części badań raportowano różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów grup badanych i kontrolnych.
  - Obserwowane różnice w charakterystykach wyjściowych grup badanych i kontrolnych, zwłaszcza dotyczących rany (wielkość, czas utrzymywania się, nasilenie bólu), mogły mieć wpływ na uzyskane wyniki dotyczące skuteczności interwencji badanej.
  - W przypadku badania HAWS istnieją przypuszczenia, iż liczne różnice pomiędzy grupami badania wynikają z zaburzonego procesu randomizacji pacjentów (przede wszystkim prawie dwukrotnie dłużej utrzymujące się rany w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej), a ich wpływ na obserwowane wyniki uznano za wysoce prawdopodobny. Wśród pacjentów grupy THS aż 80% miało rany niepoddające się leczeniu standardowymi metodami przez >12 tygodni, podczas gdy w grupie kontrolnej (brak THS) takich pacjentów było jedynie 36% (dane dla pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności).
- Schemat dawkowania interwencji różnił się pomiędzy badaniami. Zgodnie z zaleceniami producenta THS (preparat Granulox®) stosowany powinien być przy okazji wymiany opatrunku, przynajmniej 1 raz na 3 dni. W uwzględnionych w analizie badaniach przyjęty schemat terapeutyczny był różny. W przypadku badań RCT (poza badaniem HAWS) preparat stosowano codziennie. W jednym z nich (Arenberger 2011) dopuszczano możliwość wydłużenia interwału pomiędzy podaniami (raz na 2/3 dni) wraz z postępem leczenia, jednak nie podano informacji na temat rzeczywistego zużycia preparatu przez pacjentów. W badaniu HAWS natomiast interwencję stosowano 2 razy w tygodniu, tak jak w badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie można wykluczyć, iż uzyskane wyniki mogą zależeć od przyjętego w badaniu schematu terapeutycznego i zastosowanej liczby aplikacji.



- Definicja standardowego postępowania stanowiącego kointerwencję oraz komparator dla ocenianej interwencji różniła się pomiędzy badaniami.
  - *Badania RCT prowadzone są zgodnie z protokołem gdzie zazwyczaj ściśle określa się postępowanie stanowiące tło dla ocenianej interwencji oraz placebo (jeśli stosowane). Nie można jednoznacznie wykluczyć, że zastosowane leczenie mogło mieć wpływ na uzyskiwane efekty terapeutyczne. Należy jednak zaznaczyć, iż zasady postępowania zasadniczo nie różniły się pomiędzy grupami a ewentualna różnice wynikały z konieczności zastosowania opatrunków nieokluzyjnych w grupie THS, aby preparat mógł efektywnie działać.*
  - *Badania nRCT prowadzone były natomiast w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Zarówno pacjenci grup badanych jak i kontrolnych w czasie okresu obserwacji kontynuowali terapię standardową uzależnioną od sytuacji klinicznej z zastosowaniem uznanych metod leczenia.*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Warto podkreślić, że dwa badania RCT (HAWS 2021, Arenberger 2011) przeprowadzono bez zaślepienia, natomiast w 3. badaniu RCT (Arenbergerova 2013) nie zaślepiono pielęgniarek zaangażowanych w proces leczenia pacjenta co może być przyczyną stronniczości. Ponadto we wszystkich badaniach RCT zastosowana metoda randomizacji była niejasna i dlatego nie ma pewności czy była prawidłowa.
- Analitycy Agencji odnaleźli publikację pełnotekstową z badania HAWS 2021 – Jonker 2021, opublikowaną po dniu złożenia wniosku. Wnioskodawca został poproszony o aktualizację AKL w tym zakresie. Prośba Agencji nie została uwzględniona. Jednakże wyniki przedstawione w publikacji Jonker 2021 są zbieżne z wynikami badania HAWS 2021 uwzględnionymi w AKL.
- Ograniczenia 3 badań kohortowych (Hunt 2018, Hunt 2017, Hunt 2017) wynikają z ich obserwacyjnego charakteru, a w szczególności ze względu na retrospektywną grupę kontrolną. Badanie o takim projekcie może zidentyfikować efekt leczenia w sposób w miarę obiektywny tylko wtedy, gdy grupa kontrolna jest starannie dobrana, tak aby była równoważna grupie leczonej pod wszystkimi względami, poza badaną interwencją. Natomiast w badaniach obserwacyjnych wykazano różnice w wyjściowej charakterystyce pod względem wielkości rany oraz czasu trwania rany przed włączeniem do badania, co mogło wpłynąć na końcowe wyniki badań.
- Warto również wskazać, że w badaniach obserwacyjnych Hunt 2018 i Hunt 2017 większość pacjentów stanowią osoby z ranami urazowymi. Natomiast jak wskazuje instrukcja do stosowania wyrobu Granulox jest on przeznaczony głównie do leczenia owrzodzeń żylnych, tętniczych i mieszanych, owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej oraz odleżyn, tym samym nie ma pewności, czy populacja w tych badaniach odpowiada populacji, która będzie stosowała wyrób w praktyce klinicznej w Polsce.

#### **4.1.4 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

W AKL wnioskodawcy dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczono (RR) i parametr bezwzględny (RD, NNT lub NNH) z 95% przedziałami ufności. Liczbę NNT oraz NNH obliczono jedynie dla różnic między grupami istotnych statystycznie. W przypadku danych ciągłych w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów) w postaci średniej różnicy (MD) wraz z miarą rozrzutu. W przypadku braku wyniku dla porównania interwencji i komparatora dokonywano własnych obliczeń.

Jak wskazuje wnioskodawca, w pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w przypadku braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności.

Analizę ilościową (metaanalizę) danych dychotomicznych przeprowadzono z zastosowaniem modelu stałego Mantel-Haenszel'a lub modelu losowego DerSimonian-Liard'a w przypadku stwierdzenia istotnej heterogeniczności (test  $\text{Chi}^2$   $p < 0,01$ ;  $I^2 \geq 50\%$ ).



**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 10 AKL wnioskodawcy):**

- W wyniku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających efekty pozakliniczne preparatu Granulox® stosowanego jako terapia dodatkowa do standardowego postępowania u pacjentów z ranami przewlekłymi.
- Kumulacja wyników nie była możliwa dla części punktów końcowych, nie przeprowadzono kumulacji wyników badań RCT. Ponieważ raportowane punkty końcowe oraz sposób ich prezentacji (średnia lub mediana) różniły się pomiędzy badaniami RCT, kumulacja ich wyników nie była możliwa. Zaprezentowano wyniki każdego z badań oddzielnie oraz przeprowadzono analizę jakościową wyników. W przypadku badań nRCT przeprowadzono meta-analizę wszędzie tam gdzie była możliwość kumulacji przynajmniej dwóch zestawów danych. Zaadresowano heterogeniczność danych wyjściowych stosując model losowy zgodnie z przyjętą metodologią opracowania statystycznego. (...)

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Dla części wyników badań pierwotnych nie było można przeprowadzić analizy statystycznej z uwagi na brak odpowiednich danych w publikacjach.

**4.2 Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawcy**

W niniejszym rozdziale wyniki istotne statystycznie (IS) przedstawiono pogrubioną czcionką.

**4.2.1 Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1 Wyniki analizy skuteczności**

Wyniki skuteczności zaprezentowano dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, z wyjątkiem punktu końcowego całkowite wygojenie rany, dla którego zaprezentowano zmianę wyników w czasie. Wyniki odnotowane w trakcie trwania badań dla pozostałych punktów końcowych można odnaleźć w AKL wnioskodawcy. W ramach AWA nie przedstawiano również wyników w podgrupach w zależności od wyjściowej wielkości rany. Można je odnaleźć w AKL wnioskodawcy.

**Całkowite wygojenie rany****a. Badania RCT**

W badaniu Arenbergerova 2013 oraz HAWS 2021 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą leczonych z dodatkiem hemoglobiny w sprayu a grupą kontrolną w zakresie całkowitego wygojenia rany. Jedynie w badaniu Arenberger 2011 wykazano, że dodanie hemoglobiny w sprayu do terapii standardowej skutkowało 13-krotnie większym prawdopodobieństwem całkowitego wygojenia rany po 26. tyg. terapii w porównaniu z terapią standardową (RR=13,00; 95%CI: 1,96; 86,42). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Ponadto w badaniu Arenberger 2011 fazę randomizowaną badania zakończono po 6 miesiącach, a następnie kontynuowano terapię z zastosowaniem hemoglobiny w sprayu w ramach fazy przedłużonej badania. Wśród wszystkich pacjentów, u których zastosowano hemoglobinę w sprayu (N=42), u 39 (93%) stwierdzono całkowite zamknięcie rany (brak informacji na temat czasu trwania fazy przedłużonej badania).

**Tabela 27. Wyniki porównania całkowitego wygojenia rany w badaniach RCT**

Badanie	Populacja	Obs. (tyg.)	THS	PLC / brak THS	THS vs PLC/ brak THS	
			n/N (%)	n/N (%)	RR (95%CI)	RD/NNT (95%CI)
<b>Całkowite wygojenie rany w 6 tyg. badania</b>						
HAWS 2021	Owrzodzenia stóp	6	3/21 (14%)	4/17 (24%)	0,61 (0,16; 2,35)	-0,09 (-0,34; 0,16)
<b>Całkowite wygojenie rany w 12-13 tyg. badania</b>						
Arenbergerova 2013	Owrzodzenia żylnego	13	1/36 (3%)	0/36 (0%)*	3,00 (0,13; 71,28)	0,03 (-0,05; 0,10)
HAWS 2021	Owrzodzenia stóp	12	4/21 (19%)	8/17 (47%)	0,40 (0,15; 1,12)	-0,28 (0,57; 0,01)

Badanie	Populacja	Obs. (tyg.)	THS	PLC / brak THS	THS vs PLC/ brak THS	
			n/N (%)	n/N (%)	RR (95%CI)	RD/NNT (95%CI)
<b>Całkowite wygojenie rany w 26 tyg. badania</b>						
Arenberger 2011	Przewlekłe rany goleni	26	13/14 (93%)	1/14 (7%)	<b>13,00 (1,96; 86,42)</b>	<b>NNT=2 (1; 2)</b>

\*w badaniu Arenbergerova 2013 komparatorem było placebo

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray), PLC – placebo

### b. Prospektywne badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną

Metaanaliza 3 badań obserwacyjnych wykazała, iż u pacjentów stosujących spray z dodatkiem hemoglobiny w połączeniu ze standardowym leczeniem po 26–28 tyg. prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia rany było o ok. 80% wyższe w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, w której nie zastosowano THS (RR=1,82; 95%CI: 1,29; 2,57). Wynik był istotny statystycznie.

Istotną statystycznie różnicę między grupą interwencji a grupą kontrolną zaobserwowano już w 12 tyg. Metaanaliza 3 badań wykazała prawie 3-krotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia rany w grupie leczonych hemoglobina w sprayu w połączeniu z SoC w porównaniu z grupą bez THS (RR=2,75; 95%CI:1,32; 5,62).

W badaniach obserwacyjnych po 26–28 tyg. leczenia większość pacjentów z grupy THS osiągnęła całkowite wyleczenie rany tj. 75–94% osób, podczas gdy w historycznej grupie kontrolnej odsetek ten był niższy i wyniósł 38-63%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Wyniki porównania całkowitego wygojenia rany w badaniach obserwacyjnych**

Badanie	Populacja	Obs. (tyg.)	THS	brak THS*	THS vs brak THS*	
			n/N (%)	n/N (%)	RR (95%CI)	RD/NNT (95%CI)
Hunt 2016	Owrodzenia w ZSC	4	5/20 (25%)	1/20 (5%)	5,00 (0,64; 39,06)	0,20 (-0,01; 0,41)
		12	10/20 (50%)	2/20 (10%)	<b>5,00 (1,25; 19,99)</b>	<b>NNT=3 (2; 7)</b>
		28	15/20 (75%)	8/20 (40%)	<b>1,88 (1,04; 3,39)</b>	<b>NNT=3 (2; 16)</b>
Hunt 2017	Rany przewlekłe o różnej etiologii	4	16/50 (32%)	6/50 (12%)	<b>2,67 (1,14; 6,25)</b>	<b>NNT=5 (3; 24)</b>
		12	40/50 (80%)	11/50 (22%)	<b>3,64 (2,12; 6,24)</b>	<b>NNT=2 (2; 3)</b>
		26	45/50 (90%)	19/50 (38%)	<b>2,37 (1,64; 3,41)</b>	<b>NNT=2 (2; 3)</b>
Hunt 2018	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	4	39/100 (39%)	33/100 (33%)	1,18 (0,82; 1,71)	0,06 (-0,07; 0,19)
		12	83/100 (83%)	49/100 (49%)	<b>1,69 (1,36; 2,11)</b>	<b>NNT=3 (3; 5)</b>
		26	94/100 (94%)	63/100 (63%)	<b>1,49 (1,27; 1,75)</b>	<b>NNT=4 (3; 5)</b>
<b>Metaanaliza</b>						
Wyniki metaanalizy 3 badań dla danych punktów czasowych	4	60/170 (35%)	40/170 (24%)	1,85 (0,86; 4,01)	<b>NNT=8 (5; 28)</b>	
	Test heterogeniczności I <sup>2</sup> =57%					
	12	133/170 (78%)	62/170 (36%)	<b>2,75 (1,32; 5,62)</b>	<b>NNT=4 (2; 4)</b>	
	Test heterogeniczności I <sup>2</sup> =79%					
	26-28	154/170 (91%)	90/170 (53%)	<b>1,82 (1,29; 2,57)</b>	<b>NNT=3 (2; 5)</b>	
Test heterogeniczności I <sup>2</sup> =67%						

\*historyczna grupa kontrolna

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

W badaniu Hunt 2017 wykazano, że średni czas do całkowitego wygojenia rany był istotnie statystycznie krótszy w grupie leczonych z dodatkiem hemoglobiny w sprayu niż w grupie historycznej leczonych wyłącznie standardową terapią. Różnica między grupami wyniosła śr. 4,8 mies. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Średniego czasu do całkowitego wygojenia rany nie raportowano w pozostałych badaniach.

Tabela 29. Średni czas dla całkowitego wygojenia rany w badaniu Hunt 2017

Badanie	Populacja	Obs. (tyg.)	THS		brak THS*		THS vs brak THS*	
			N	Średnia (zakres) [tyg.]	N	Średnia (zakres) [tyg.]	MD (95%CI)	wartość p
Hunt 2017	Rany przewlekłe o różnej etiologii	26	50	6,6 (3–22)	50	11,4 (3–25)	-4,8 (n/a)	0,01

\*historyczna grupa kontrolna

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

### Zmiana wielkości rany

#### a. Badania RCT

W badaniu Arenbergerova 2013 wykazano ponad 2-krotne większe prawdopodobieństwo wyleczenia lub zmniejszenia powierzchni owrzodzeń żylnych nóg w grupie leczonych z dodatkiem hemoglobiny w sprayu w porównaniu z grupą leczonych z dodatkiem placebo (RR=2,15; 95%CI: 1,45; 3,18). Wynik był istotny statystycznie. Ponadto wykazano istotnie statystycznie niższe o 95% ryzyko wystąpienia zwiększenia rany w grupie THS w porównaniu z grupą placebo (RR=0,05; 95%CI: 0,01; 0,38).

Dodatkowo w 13 tyg. badania odnotowano 53% zmniejszenie powierzchni rany u pacjentów leczonych THS w połączeniu ze standardową opieką, w tym samym czasie stwierdzono wzrost powierzchni rany średnio o 21% w grupie leczonych PLC. Różnica między grupami wyniosła 74% i była istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 30. Zmiana wielkości rany względem wartości początkowych w badaniu Arenbergerova 2013

Punkt końcowy	Obs. (tyg.)	THS	PLC*	THS vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95%CI)	RD/NNT (95%CI)
Zmniejszenie rany lub jej całkowite zamknięcie	13	33/34 (97%)	14/31 (45%)	2,15 (1,45; 3,18)	NNT=2 (2; 3)
Zwiększenie rany		1/34 (3%)	17/31 (54%)	0,05 (0,01; 0,38)	NNT=2 (2; 3)

\* w publikacji Arenberger 2015 autorzy raportują liczbę pacjentów, u których rana zmniejszyła się jako 11/31 (35%), a liczbę pacjentów, u których rana zwiększyła się jako 20/31 (65%)

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray), PLC – placebo

Tabela 31. Średnia zmiana powierzchni rany w badaniu Arenbergerova 2013

Punkt końcowy	Obs. (tyg.)	THS		PLC		THS vs PLC	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (95%CI)	wartość p
Rozmiar rany [cm <sup>2</sup> ]	13	bd	10,2 (4,5)	bd	20,2 (5,0)	-10,00 (n/a)	bd
Średnia względna zmiana powierzchni rany		bd	-53% (14)	bd	21% (21)	-74% (n/a)	<0,01
Średnia zmiana powierzchni rany [cm <sup>2</sup> ]		bd	-8,5 (2,7)	bd	2,8 (2,1)	-11,30 (n/a)	bd

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray), PLC – placebo

W badaniu HAWS 2021 w 12 tyg. terapii nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmiany powierzchni rany względem wartości początkowych, mierzonej za pomocą siatki pomiarowej jak i za pomocą wskaźnika PUSH. Wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zmiana powierzchni rany (mediana) w badaniu HAWS 2021

Punkt końcowy	Obs. (tyg.)	THS		Brak THS		THS vs brak THS	
		N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	MD (95%CI)	wartość p
Powierzchnia rany względem wartości początkowych	12	15	52% (70%)	14	0% (62%)	n/a	0,21
Powierzchnia rany mierzona za pomocą wskaźnika PUSH względem wartości początkowych*		15	100% (125%)	14	0% (84%)	n/a	0,14

\*0% oznacza wygojenie rany, <100% oznacza stopień wygojenia rany; 100% oznacza ranę o tym samym rozmiarze; >100% oznacza powiększenie rany

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

## b. Prospektywne badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną

W badaniach Hunt 2016 i Hunt 2018, ale nie w badaniu Hunt 2017, wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie procentowej redukcji powierzchni rany, na korzyść terapii z hemoglobina. Różnica w badaniu Hunt 2016 wyniosła 32% ( $p=0,02$ ), a w badaniu Hunt 2018 24% ( $p=0,002$ ). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 33. Średnia zmiana powierzchni rany względem wartości początkowych w badaniach obserwacyjnych**

Badanie	Populacja	Obs. (tyg.)	THS		Brak THS*		THS vs brak THS*	
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (95%CI)	wartość p
Hunt 2016	Owrzodzenia w ZSC	28	bd	-95% (bd)	bd	-63% (bd)	-32% (n/a)	0,02
Hunt 2017	Rany przewlekłe o różnej etiologii	26	bd	-89% (bd)	bd	-75% (bd)	-14% (n/a)	NS
Hunt 2018	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	26	bd	-98% (bd)	bd	-74% (bd)	-24% (n/a)	0,002

\*historyczna grupa kontrolna

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

W badaniu Hunt 2017 prawdopodobieństwo zmniejszenia powierzchni rany o >40% w 4. tyg. badania było ponad 4-krotnie wyższe w grupie leczonych z dodatkiem hemoglobiny w sprayu w porównaniu z grupą historyczną leczonych wyłącznie standardową terapią (RR=4,36; 95%CI: 2,38; 7,99). Wynik uzyskał istotność statystyczną. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 34. Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję powierzchni rany o >40% w 4 tyg. badania Hunt 2017**

Punkt końcowy	Obs. (tyg.)	THS	brak THS*	THS vs brak THS*	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95%CI)	RD/NNT (95%CI)
Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję powierzchni rany o >40% w 4. tyg. badania	4	40/50 (80%)	9/49 (18%)	4,36 (2,38; 7,99)	NNT=2 (2; 3)

\*historyczna grupa kontrolna

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

## Jakość gojenia

### a. Badania RCT

W badaniu Arenbergerova 2013 wykazano, że w przypadku owrzodzeń żylnych nóg stosowanie aerozolu z hemoglobina w połączeniu ze standardową terapią zmniejsza powierzchnię tkanki nekrotycznej o 48%, a powłoki fibrynowej o 42%. Jednocześnie zaobserwowano wzrost powierzchni tkanki granulacyjnej o 75% i nabłonkowania o 78%. W grupie pacjentów, u których zastosowano PLC odnotowano mniejsze zmiany powyższych parametrów. W badaniu nie wskazano czy różnice między grupami były istotne statystycznie. Wyniki sugerują, iż u pacjentów u których zastosowano preparat z hemoglobina w połączeniu z SoC szybciej dochodzi do procesu gojenia się rany w porównaniu do grupy leczonych PLC. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Średnia względna zmiana powierzchni objętej danym rodzajem tkanki względem wartości początkowych w badaniu Arenbergerova 2013**

Punkt końcowy	Obs. (tyg.)	THS		PLC		THS vs brak THS	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (95%CI)	wartość p
Zmiana powierzchni tkanki nekrotycznej	13	bd	-48% (bd)	bd	-17% (bd)	-31% (n/a)	bd
Zmiana powierzchni powłoki fibryny		bd	-42% (bd)	bd	-12% (bd)	-30% (n/a)	bd
Zmiana powierzchni tkanki granulacyjnej		bd	+75% (bd)	bd	+18% (bd)	57% (n/a)	bd
Nabłonkowanie		bd	+78% (bd)	bd	+7% (bd)	71% (n/a)	bd

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray), PLC – placebo

### b. Prospektywne badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną

W badaniach obserwacyjnych zarówno w grupie gdzie zastosowano preparat z hemoglobina w połączeniu z SoC jak i w grupie historycznej gdzie pacjenci otrzymywali tylko opiekę zgodną ze standardem, zaobserwowano

redukcję poziomu pokrycia martwicą rozplywną. W grupie z THS w 26–28 tyg. terapii procentowe pokrycie martwicą rozplywną wynosiło średnio 1%, a w grupie gdzie stosowano standardową terapię wynosiło średnio 4%–9%. Różnica między grupami po 26. tyg. terapii była istotna statystycznie w badaniu Hunt 2018 (MD=-4%; p=0,04), ale nie w badaniach Hunt 2017 i Hunt 2016. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Procentowe pokrycie martwicą rozplywną rany w badaniach obserwacyjnych**

Badanie	Populacja	Obs. (tyg.)	THS		Brak THS*		THS vs brak THS*	
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (95%CI)	wartość p
Hunt 2016	Owrodzenia w ZSC	0	bd	50% (bd)	bd	50%(bd)	0% (n/a)	0,00
		28	bd	1% (bd)	bd	9% (bd)	-8% (n/a)	bd
Hunt 2017	Rany przewlekłe o różnej etiologii	0	bd	47% (bd)	bd	38% (bd)	9% (n/a)	0,087
		26	bd	1% (bd)	bd	4% (bd)	-3% (n/a)	0,309
Hunt 2018	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	0	bd	58% (bd)	bd	44% (bd)	<b>14% (n/a)</b>	<b>&lt;0,001</b>
		26	bd	1% (bd)	bd	5% (bd)	<b>-4% (n/a)</b>	<b>0,04</b>

\*historyczna grupa kontrolna

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

### Poziom wysięku

Ocenę poziomu wysięku przeprowadzono wyłącznie w badaniach obserwacyjnych. Metaanaliza 3 badań obserwacyjnych wykazała, iż po 26–28 tyg. terapii prawdopodobieństwo uzyskania braku wysięku było istotnie statystycznie wyższe w grupie stosujących spray z dodatkiem hemoglobiny w połączeniu z SoC niż w historycznej grupie kontrolnej (RR=1,62; 95%CI: 1,26; 2,10). Również w przypadku uzyskania wysięku w stopniu brak lub niskim prawdopodobieństwo w grupie hemoglobiny w połączeniu z SoC było IS wyższe niż w grupie kontrolnej (metaanaliza 3 badań, RR=1,20; 95%CI: 1,10; 1,30).

Ponadto metaanaliza 3 badań wskazała, że stosowanie hemoglobiny w sprayu w połączeniu ze standardową opieką IS zmniejsza ryzyko wystąpienia bądź utrzymywania się poziomu wysięku w stopniu od umiarkowanego do wysokiego o 82% po 26–28 tyg. (RR=0,18; 95%CI: 0,08; 0,43). Jednakże IS przewagi z dodania hemoglobiny do SoC nie uzyskano, gdy analizowano wyłącznie wysięk w stopniu wysokim (RR=0,26; 95%CI: 0,06; 1,22). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Poziom wysięku w badaniach obserwacyjnych**

Poziom wysięku	Obs. (tyg.)	THS	brak THS*	THS vs brak THS*	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95%CI)	RD/NNT (95%CI)
<b>Hunt 2016 – owrodzenia w ZSC</b>					
Brak	0	0/20 (0%)	0/20 (0%)	n/a	0,00 (-0,09; 0,09)**
	28	16/19 (8%)	8/18 (42%)	<b>1,89 (1,09; 3,29)</b>	<b>NNT=3 (2; 9)</b>
Niski	0	0/20 (0%)	6/20 (30%)	n/a	<b>-0,3 (-0,51; -0,09)**</b>
	28	1/19 (5%)	4/18 (21%)	0,24 (0,03; 1,92)	-0,17 (-0,39; 0,05)
Umiarkowany	0	8/20 (40%)	5/20 (25%)	n/a	0,15 (-0,14; 0,44)**
	28	2/19 (10%)	5/18 (26%)	0,38 (0,08; 1,71)	-0,17 (-0,42; 0,08)
Wysoki	0	12/20 (60%)	9/20 (45%)	n/a	0,15 (-0,16; 0,46)**
	28	0/19 (0%)	1/18 (5%)	0,32 (0,01; 7,30)	-0,06 (-0,20; 0,09)
<b>Hunt 2017 – rany przewlekłe o różnej etiologii</b>					
Brak	0	1/50 (2%)	0/50 (0%)	n/a	0,02 (-0,03; 0,07)**
	26	47/49 (96%)	20/40 (50%)	<b>1,92 (1,40; 2,63)</b>	<b>NNT=3 (2; 4)</b>
Niski	0	6/50 (12%)	8/50 (16%)	n/a	-0,04 (-0,18; 0,10)**
	26	1/49 (2%)	12/40 (30%)	<b>0,07 (0,01; 0,50)</b>	<b>NNT=4 (3;8)</b>



Poziom wysięgu	Obs. (tyg.)	THS	brak THS*	THS vs brak THS*	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95%CI)	RD/NNT (95%CI)
Umiarkowany	0	17/50 (34%)	22/50 (44%)	n/a	-0,10 (-0,29; 0,09)**
	26	1/49 (2%)	6/40 (15%)	0,14 (0,02; 1,08)	<b>NNT=8 (5; 83)</b>
Wysoki	0	26/50 (52%)	20/50 (40%)	n/a	0,12 (-0,07; 0,31)**
	26	0/49 (0%)	2/40 (5%)	0,16 (0,01; 3,32)	-0,05 (-0,13; 0,03)
<b>Hunt 2019 – rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii</b>					
Brak	0	0/100 (0)	1/100 (1%)	n/a	-0,01 (-0,04; 0,02)**
	26	94/100 (94%)	64/95 (67%)	<b>1,40 (1,20; 1,62)</b>	<b>NNT=4 (3; 7)</b>
Niski	0	3/100 (3%)	5/100 (5%)	n/a	-0,02 (-0,07; 0,03)**
	26	3/100 (3%)	15/95 (16%)	<b>0,19 (0,06; 0,64)</b>	<b>NNT=8 (5; 22)</b>
Umiarkowany	0	22/100 (22%)	37/100 (37%)	n/a	<b>-0,15 (-0,27; -0,03)**</b>
	26	2/100 (2%)	13/95 (14%)	<b>0,15 (0,03; 0,63)</b>	<b>NNT=9 (6; 24)</b>
Wysoki	0	75/100 (75%)	57/100 (57%)	n/a	<b>0,18 (0,05; 0,31)**</b>
	26	1/100 (1%)	3/95 (3%)	0,32 (0,03; 2,99)	-0,02 (-0,06; 0,02)
<b>Metaanaliza z zachowaniem kategorii z badania</b>					
Brak	26-28	157/168 (93%)	92/153 (60%)	<b>1,62 (1,26; 2,10)</b>	<b>NNT=3 (3; 5)</b>
	Test heterogeniczności I <sup>2</sup> =53%				
Wysoki	26-28	1/168 (<1%)	6/153 (4%)	0,26 (0,06; 1,22)	-0,03 (-0,07; 0,004)
	Test heterogeniczności I <sup>2</sup> =0%				
<b>Metaanaliza z zachowaniem kategorii poziomu wysięgu: brak/niski, umiarkowany/wysoki</b>					
Brak/niski	26-28	162/168 (96%)	123/153 (80%)	<b>1,20 (1,10; 1,30)</b>	<b>NNT=7 (5; 11)</b>
	Test heterogeniczności I <sup>2</sup> =0%				
Umiarkowany/ wysoki	26-28	6/168 (4%)	30/153 (20%)	<b>0,18 (0,08; 0,43)</b>	<b>NNT=7 (5; 11)</b>
	Test heterogeniczności I <sup>2</sup> =0%				

\*historyczna grupa kontrolna

\*\*obliczone przez analityków Agencji w celu określenia wyjściowej różnicy między ramionami

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

## Nasilenie bólu

### a. Badania RCT

W badaniu Arenbergerova 2013 po 13 tyg. terapii w grupie THS odnotowano większą niż w grupie placebo redukcję nasilenia bólu ocenianego w skali VAS. W 13 tyg. badania średnia względna zmiana nasilenia bólu w skali VAS w grupie THS była o 61% niższa w porównaniu do grupy kontrolnej. W badaniu nie podano czy różnica między grupami była istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Zmiana nasilenia bólu w skali VAS w badaniu Arenbergerova 2013

Punkt końcowy	Obs. (tyg.)	THS		PLC		THS vs brak THS	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (95%CI)	wartość p
Średnie nasilenie bólu (pkt)	0	bd	5,8 (0,6)	bd	5,1 (0,5)	0,7 (n/a)	bd
	13	bd	2,1 (0,4)	bd	4,8 (0,4)	-2,70 (n/a)	bd
Średnia względna zmiana nasilenia bólu	13	bd	-68% (bd)	bd	-7% (bd)	-61% (n/a)	bd

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray), PLC – placebo

## b. Prospektywne badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną

W badaniach obserwacyjnych, wykazano w grupie THS jak i historycznej grupie kontrolnej znaczną redukcję nasilenia dolegliwości bólowych mierzonych skalą VAS po 26–28 tyg. terapii. W badaniach nie podano czy różnica między grupami była istotna statystycznie. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 39. Procentowa zmiana nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych w badaniach obserwacyjnych**

Badanie	Populacja	Obs. (tyg.)	THS		brak THS*		THS vs brak THS*	
			N**	Średnia (SD)	N**	Średnia (SD)	MD (95%CI)	wartość p
Hunt 2016	Owrzodzenia w ZSC	28	16	-100% (bd)	14	-88% (bd)	-12% (n/a/)	bd
Hunt 2017	Rany przewlekłe o różnej etiologii	26	38	-96% (bd)	32	-91% (bd)	-5% (n/a/)	bd
Hunt 2018	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	26	59	-96% (bd)	89	-97% (bd)	-1% (n/a/)	bd

\*historyczna grupa kontrolna

\*\*analizie uwzględniono pacjentów zgłaszających ból na początku badania

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

### 4.2.1.2 Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa THS w skojarzeniu z SoC w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie zastosowano PLC lub brak THS, raportowane w dwóch badaniach RCT (Arenbergerova 2013, HAWS 2021).

W 12–13 tyg. trwania badań nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem hemoglobiny w sprayu. Raportowano pojedyncze zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane. W badaniu HAWS 2021 odnotowano jeden zgon niezwiązany z terapią THS. Natomiast w grupie kontrolnej odnotowano dwa przypadki amputacji. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Wyniki przedstawiono w tabeli.

Natomiast w badaniu Arenberger 2011 nie prezentowano wyników bezpieczeństwa w porównaniu do grupy kontrolnej. Podano natomiast, że zdarzenia niepożądane nie wystąpiły u żadnego z 42 pacjentów leczonych THS w ramach badania.

**Tabela 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniach RCT**

Badanie	Populacja	Obs. (tyg.)	THS	PLC / brak THS	THS vs PLC / brak THS	
			n/N (%)	n/N (%)	RR (95%CI)	RD/NNI/NNH (95%CI)
<b>AE ogółem</b>						
Arenbergerova 2013	Owrzodzenia żyłne goleni	13	1/36 (3%)	4/36 (11%)	0,25 (0,03; 2,13)	-0,8 (0,20; 0,03)
HAWS 2021	Owrzodzenia stopy	12	1*/21	2*/17	n/a	n/a
<b>SAE ogółem</b>						
HAWS 2021	Owrzodzenia stopy	12	1*/21	2*/17	n/a	n/a
<b>AE związane z interwencją</b>						
Arenbergerova 2013	Owrzodzenia żyłne goleni	13	0/36 (0%)	0/36 (0%)	n/a	n/a
HAWS 2021	Owrzodzenia stopy	12	0/21 (0%)	0/17 (0%)	n/a	n/a
<b>Zgon</b>						
HAWS 2021	Owrzodzenia stopy	12	1/21 (5%)	0/17 (0%)	2,45 (0,11; 56,68)**	0,05 (-0,08; 0,18)**
<b>Amputacja</b>						
HAWS 2021	Owrzodzenia stopy	12	0/21 (0%)	2/17 (12%)	0,16 (0,01; 3,20)	-0,12 (-0,30; 0,06)

\*raportowano jako liczba zdarzeń

\*\*oszacowania analityków Agencji

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray), PLC – placebo

W badaniach obserwacyjnych autorzy raportowali dodatkowe procedury w ramach leczenia tj. amputacje, operacyjne oczyszczanie rany lub antybiotykoterapię systemową jako zdarzenia niepożądane związane z raną. W grupie gdzie stosowano hemoglobinę w sprayu w połączeniu z SoC odnotowano mniej zdarzeń niepożądanych w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, w której nie stosowano THS.

W badaniu Hunt 2018 wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia nieplanowanego operacyjnego oczyszczanie rany w grupie THS w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (RR=0,07; 95%CI: 0,01; 0,53). W przypadku pozostałych badań nie można było przeprowadzić analizy statystycznej dla powyższego zdarzenia niepożądanego, jednak w grupie interwencji nie stwierdzono przypadków nieplanowanego operacyjnego oczyszczanie rany, a w grupie kontrolnej liczba zdarzeń wynosiła 8 w badaniu Hunt 2017 i 3 w badaniu Hunt 2016.

Również w zakresie amputacji i infekcji wymagającej systemowej antybiotykoterapii liczba zdarzeń/pacjentów, u których wystąpiła zdarzenie była niższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej.

Metaanaliza 3 badań obserwacyjnych wskazała, że ryzyko zgonu w 26–28 tygodniu terapii było o 78% niższe w grupie interwencji w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (RR=0,22; 95%CI: 0,06; 0,84). Wynik uzyskał istotność statystyczną. W okresie badań obserwacyjnych nie stwierdzono zgonów związanych bezpośrednio z raną lub stosowaniem preparatu z hemoglobiną. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniach obserwacyjnych**

Badanie	Populacja	Obs. (tyg.)	THS	PLC / brak THS*	THS vs PLC / brak THS*	
			n/N (%)	n/N (%)	RR (95%CI)	RD/NNT/NNH (95%CI)
<b>AE związane z raną</b>						
Hunt 2016	Owrzodzenia w ZSC	28	0/20	9/20	n/a	n/a
Hunt 2017	Rany przewlekłe o różnej etiologii	26	0/50	16/50	n/a	n/a
Hunt 2018	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	26	2/100	17/100	n/a	n/a
<b>Zgon</b>						
Hunt 2016	Owrzodzenia w ZSC	28	1/20 (5%)	1/20 (5%)	1,00 (0,07; 14,90)	0,00 (-0,14 ; 0,14)
Hunt 2017	Rany przewlekłe o różnej etiologii	26	1/50 (2%)	5/50 (10%)	0,20 (0,02; 1,65)	-0,08 (-0,17; 0,01)
Hunt 2018	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	26	0/100 (0%)	5/100 (5%)	0,09 (0,01; 1,62)	<b>NNT=20 (11; 272)</b>
Metaanaliza, I <sup>2</sup> =0%, p=0,45			2/170 (1%)	11/170 (6%)	<b>0,22 (0,06; 0,84)</b>	<b>NNT=19 (11; 89)</b>
<b>Amputacja</b>						
Hunt 2016	Owrzodzenia w ZSC	28	0/20 (0%)	1/20 (5%)	0,33 (0,01; 7,72)	-0,05 (-0,18; 0,08)
<b>Infekcja wymagająca systemowej antybiotykoterapii</b>						
Hunt 2016	Owrzodzenia w ZSC	28	0/20 (0%)	4/20 (20%)	0,11 (0,01; 1,94)	<b>NNT=5 (3; 79)</b>
Hunt 2017	Rany przewlekłe o różnej etiologii	26	0/50 (0%)	8/50	n/a	n/a
Hunt 2018	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	26	1/100 (1%)	3/100 (3%)	0,33 (0,04; 3,15)	-0,02 (-0,06; 0,02)
<b>Nieplanowane operacyjne oczyszczanie rany</b>						
Hunt 2016	Owrzodzenia w ZSC	28	0/20 (0%)	3/20	n/a	n/a
Hunt 2017	Rany przewlekłe o różnej etiologii	26	0/50 (0%)	8/50	n/a	n/a
Hunt 2018	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	26	1/100 (1%)	14/100 (14%)	<b>0,07 (0,01; 0,53)</b>	<b>NNT=8 (5; 17)</b>

\*historyczna grupa kontrolna

^raportowano jako liczba zdarzeń

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray), PLC – placebo

## 4.2.2 Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wyrobu medycznego Granulox, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

### 4.2.2.2 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### Analiza kliniczna wnioskodawcy:

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził poszerzoną analizę bezpieczeństwa. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

Na stronach internetowych ww. instytucji wnioskodawca nie odnalazł żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwem stosowania wnioskowanej interwencji, tj. preparatu Granulox.

#### Wyszukiwanie przeprowadzone przez analityków Agencji:

Analitycy Agencji dokonali własnych wyszukiwań dnia 14.03.2022 r. dotyczących preparatu Granulox na stronach internetowych urzędów i agencji ds. leków (URPL, EMA, FDA), a także wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej. Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów związanych z bezpieczeństwem produktu Granulox.

W instrukcji do stosowania wyrobu Granulox wskazano natomiast, że każdy poważny incydent wynikający ze stosowania Granulox powinien być zgłaszany producentowi oraz właściwemu organowi w danym kraju.

## 4.2.3 Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu z hemoglobina do stosowania miejscowego (THS) bezpośrednio na ranę jako terapii uzupełniającej standardowe leczenie ran przewlekłych. Jako komparator wnioskodawca przyjął placebo (brak leczenia THS) dodane do standardowego postępowania (SoC). Wnioskowana populacja to pacjenci 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.

W ocenie analityków Agencji definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, gdyż została ograniczona do pacjentów z ranami przewlekłymi niegojącymi się pomimo stosowania terapii standardowej. Jednakże wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wskazał, że fragment „niegojącymi się pomimo stosowania terapii standardowej” *stanowi więc jedynie element uszczegółwiający definicję populacji i nie wpływa na jej zawężenie oraz, 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.* Tym samym można uznać, że populacja docelowa jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badanie RCT z pojedynczym zaślepieniem oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sprayu z hemoglobina do stosowania miejscowego (THS) + SoC w porównaniu z PLC + SoC (Arenbergerova 2013),
- 2 badania RCT otwarte, w których spray z hemoglobina dodano do SoC, a grupę kontrolną stanowili pacjenci, u których zastosowano standardowe leczenie bez THS (Arenberger 2011; HAWS 2021),
- 3 prospektywne badania kohortowe oceniające spray z hemoglobina dodany do SoC, w których historyczną grupę kontrolną stanowili pacjenci leczeni wyłącznie standardową terapią (Hunt 2016; Hunt 2017; Hunt 2018),
- 4 przeglądy systematyczne (Elg 2018; Loh 2020; Hu 2020; Kröger 2020),
- 1 przegląd niesystematyczny (Davies 2020).

Analizy Agencji nie zidentyfikowali innych badań klinicznych i obserwacyjnych oraz badań wtórnych dotyczących zastosowania wyrobu Granulox w leczeniu ran przewlekłych.

Populację w badaniu HAWS 2021 stanowiły osoby z owrzodzeniami stóp, a w badaniu Arenbergerova 2013 i Arenberger 2011 z owrzodzeniami nóg. Natomiast w badaniu Hunt 2016 populację stanowiły osoby z owrzodzeniami stopy cukrzycowej, w badaniu Hunt 2017 z ranami przewlekłymi o różnej etiologii, a w badaniu Hunt 2018 z ranami z martwicą rozplywną o różnej etiologii. We włączonych badaniach pierwotnych, z wyjątkiem badania Hunt 2018, wzięli udział pacjenci z ranami, które nie uległy wygojeniu przez co najmniej 4 tygodnie.

#### Wyniki badań RCT dotyczące skuteczności

W badaniu Arenberger 2011 wykazano, że dodanie THS do terapii standardowej skutkowało 13-krotnie większym prawdopodobieństwem całkowitego wygojenia rany po 26. tyg. terapii w porównaniu z SoC (RR=13,00; 95%CI: 1,96; 86,42). Natomiast w badaniach Arenbergerova 2013 i HAWS 2021 nie wykazano IS różnic między grupami pod względem całkowitego wygojenia rany po 12-13 tyg. terapii.

W badaniu Arenbergerova 2013 po 13 tyg. terapii wykazano ponad 2-krotne większe prawdopodobieństwo wyleczenia lub zmniejszenia powierzchni rany w grupie leczonych THS w połączeniu z SoC w porównaniu z grupą kontrolną leczoną PLC + SoC (RR=2,15; 95%CI: 1,45; 3,18). Ponadto wykazano istotnie statystycznie niższe o 95% ryzyko wystąpienia zwiększenia rany w grupie THS w porównaniu z grupą PLC (RR=0,05; 95%CI: 0,01; 0,38).

W badaniu Arenbergerova 2013 w 13 tyg. terapii wykazano IS różnicę między grupami na korzyść THS pod względem średniej względnej zmiany powierzchni rany (MD=-74%, p<0,01), natomiast nie wykazano IS różnicy pod względem średniej zmiany powierzchni rany. W badaniu HAWS 2021 w 12 tyg. terapii nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmiany powierzchni rany względem wartości początkowych, mierzonej za pomocą siatki pomiarowej jak i za pomocą wskaźnika PUSH.

Wyniki badań Arenbergerova 2013 sugerują, iż po zastosowaniu preparatu z hemoglobina w połączeniu z SoC szybciej dochodzi do procesu gojenia rany w porównaniu z grupą kontrolną gdzie nie zastosowano THS. W badaniu nie wskazano, czy różnice między grupami w zakresie: zmiany powierzchni tkanki nekrotycznej, zmiany powierzchni powłoki fibryny, zmiany powierzchni tkanki granulacyjnej i nabłonkowania były istotne statystycznie.

W badaniu Arenbergerova 2013 wykazano również, że po 13 tyg. terapii w grupie gdzie stosowano THS doszło do większego zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych wg. skali VAS w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu nie podano czy różnica była istotna statystycznie.

#### Wyniki badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną dotyczące skuteczności

Metaanaliza 3 badań kohortowych wykazała, iż prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia rany po 26–28 tyg. terapii było o ok. 80% wyższe w grupie stosujących THS niż w historycznej grupie kontrolnej. Różnica była istotna statystycznie (RR=1,82; 95%CI: 1,29; 2,57). W badaniu Hunt 2017 średni czas do całkowitego wygojenia rany był istotnie statystycznie krótszy w grupie stosujących THS niż w grupie kontrolnej (MD=- 4,8 mies., p=0,01).

W badaniach Hunt 2016 i Hunt 2018, stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie procentowej redukcji powierzchni rany po 26-28 tyg. terapii, na korzyść preparatu z hemoglobina, odpowiednio MD=-32%, p=0,02; MD=-24%, p=0,002. Natomiast w badaniu Hunt 2017 nie wykazano IS różnicy między grupami pod tym



względem. Jednocześnie w badaniu Hunt 2017 prawdopodobieństwo zmniejszenia powierzchni rany o >40% w 4. tyg. badania było ponad 4-krotnie wyższe w grupie THS w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (RR=4,36; 95%CI: 2,38; 7,99).

W badaniach Hunt 2016, Hunt 2017 i Hunt 2018 zaobserwowano redukcję poziomu pokrycia martwicą rozpuszczalną rany w 26-28 tyg. zarówno w grupie THS jak i kontrolnej, ale różnicę istotną statystycznie odnotowano tylko w badaniu Hunt 2018 (MD=-4%; p=0,04).

Metaanaliza 3 badań kohortowych wykazała, iż po 26–28 tyg. terapii prawdopodobieństwo uzyskania braku wysięku było istotnie statystycznie wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (RR=1,62; 95%CI: 1,26; 2,10), podobnie jak prawdopodobieństwo uzyskania wysięku w stopniu brak/niskim (RR=1,20; 95%CI: 1,10; 1,30). Ponadto metaanaliza 3 badań wykazała, że w 26–28 tyg. stosowanie THS w połączeniu z SoC istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia bądź utrzymywania się poziomu wysięku w stopniu od umiarkowanego do wysokiego o 82% (RR=0,18; 95%CI: 0,08; 0,43). Nie uzyskano istotnie statystycznej różnicy między grupami w przypadku metaanalizy danych dotyczących wyłącznie wysięku w stopniu wysokim (RR=0,26; 95%CI: 0,06; 1,22).

W badaniach kohortowych zaobserwowano zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych w skali VAS po 26–28 tyg. terapii. W badaniach nie podano czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

Zestawienie wyników z badań pierwotnych dotyczących porównania skuteczności analizowanych terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Zestawienia wyników badań pierwotnych włączonych do AKL wnioskodawcy

	Badania RCT				Badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną					
	Punkt końcowy	Obs. (tyg.)	Badanie	THS vs PLC* / brak THS	Punkt końcowy	Obs. (tyg.)	Badanie	THS vs brak THS**		
Całkowite wygojenie	Całkowite wygojenie rany	12	HAWS 2021	RR=0,40 (95%CI: 0,15; 1,12) RD=-0,28 (95%CI: -0,57; 0,01)	Całkowite wygojenie rany	26/28	Metaanaliza 3 badań	RR=1,82 (95%CI: 1,29; 2,57) NNT=3 (95%CI: 2; 5) Test heterogeniczności I <sup>2</sup> =67%		
		13	Arenbergerova 2013	RR=3,00 (95%CI: 0,13; 71,28) RD=0,03 (95%CI: -0,05; 0,10)						
		26	Arenberger 2011	RR=13,00 (95%CI: 1,96; 86,42) NNT=2 (95%CI: 1; 2)						
Zmiana wielkości rany	Zmniejszenie rany lub jej całkowite zamknięcie	13	Arenbergerova 2013	RR =2,15 (95%CI: 1,45; 3,18) NNT=2 (95%CI: 2; 3)	Średnia zmiana powierzchni rany	26/28	Hunt 2016	MD =-32%, p=0,02		
	Zwiększenie rany			RR 0,05 (95%CI: 0,01; 0,38) NNT=2 (95%CI: 2; 3)						
	Średnia względna zmiana powierzchni rany			MD=-74%, p<0,01						
	Średnia zmiana powierzchni rany, [cm <sup>2</sup> ]		MD=-11,30, p=bd	Hunt 2017			MD=-14%, p=NS			
	Powierzchnia rany względem wartości początkowych		MD=n/a; p=0,21							
	Powierzchnia rany mierzona za pomocą wskaźn ka PUSH względem wartości początkowych		MD=n/a; p=0,14					Hunt 2018	MD =-24%; p=0,002	
Jakość gojenia	Zmiana powierzchni tkanki nekrotycznej	13	Arenbergerova 2013	MD=-31%; p=bd	Procentowe pokrycie martwicą rozplywną rany	26/28	Hunt 2016			MD=-8%; p=bd
	Zmiana powierzchni powłoki fibryny			MD=-30%; p=bd						
	Zmiana powierzchni tkanki granulacyjnej			MD=57%; p=bd						
	Nabłonkowanie			MD=71%; p=bd						
Poziom wysięku	nd	nd		Brak wysięku	26/28	Metaanaliza 3 badań	RR=1,62 (95%CI: 1,26; 2,10) NNT=3 (95%CI: 3; 5) Test heterogeniczności I <sup>2</sup> =53%			
				Wysoki wysięk				Metaanaliza 3 badań	RR=0,26 (95%CI: 0,06; 1,22); RD=-0,03 (95%CI: -0,07; 0,004) Test heterogeniczności I <sup>2</sup> =0%	

	Badania RCT				Badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną			
	Punkt końcowy	Obs. (tyg.)	Badanie	THS vs PLC* / brak THS	Punkt końcowy	Obs. (tyg.)	Badanie	THS vs brak THS**
					Brak wysięku/niski wysięk		Metaanaliza 3 badań	<b>RR=1,20 (95%CI: 1,10; 13,0)</b> <b>NNT=7 (95%CI: 5; 11)</b> Test heterogeniczności I <sup>2</sup> =0%
					Umiarkowany wysięk/ wysoki wysięk		Metaanaliza 3 badań	<b>RR=0,18 (95%CI: 0,08; 0,43);</b> <b>NNT=7 (95%CI: 5; 11)</b> Test heterogeniczności I <sup>2</sup> =0%
Nasilenie bólu	Średnie nasilenie bólu w skali VAS (pkt)	13	Arenbergerova 2013	MD=-2,70; p=bd	Średnie nasilenie bólu w skali VAS (pkt)	26/28	Hunt 2016	MD=-0,6, p=bd
							Hunt 2017	MD=-0,1, p=0,851
							Hunt 2018	MD=0,05, p=0,65
	Średnia względna zmiana nasilenia bólu w skali VAS	13	Arenbergerova 2013	MD=-61%; p=bd	Procentowa zmiana nasilenia bólu w skali VAS	26/28	Hunt 2016	MD=-12%; p=bd
							Hunt 2017	MD= -5%; p=bd
							Hunt 2018	MD=-1%; p=bd

\*w badaniu Arenbergerova 2013 komparatorem było placebo

\*\*historyczna grupa kontrolna

Skróty: THS – Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray), PLC – placebo

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniach RCT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie bezpieczeństwa porównywanych terapii. Ponadto nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem THS. W badaniu HAWS 2021 odnotowano jeden zgon w grupie hemoglobiny w sprayu, który nie był związany bezpośrednio ze stosowaną terapią oraz dwie amputacje w grupie kontrolnej. Nie raportowano wyników bezpieczeństwa w fazie randomizowanej badania Arenberger 2011, podano natomiast, iż zdarzenia niepożądane nie wystąpiły u żadnego pacjenta leczonego THS w ramach całego badania (faza randomizowana + faza przedłużona).

W badaniach obserwacyjnych odnotowano mniej zdarzeń niepożądanych związanych z raną w grupie gdzie stosowano THS niż w historycznej grupie kontrolnej. W badaniu Hunt 2018 odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia nieplanowanego operacyjnego oczyszczenia rany w grupie THS w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=0,07; 95%CI: 0,01; 0,53). W pozostałych badaniach (Hunt 2016, Hunt 2017) nie wykazano różnic w tym zakresie. Ponadto różnic między grupami nie odnotowano pod względem częstości przeprowadzania amputacji oraz częstości występowania infekcji wymagającej systemowej antybiotykoterapii.

Metaanaliza 3 badań kohortowych wykazała, iż po 26–28 tyg. terapii ryzyko zgonu było o 78% niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (RR=0,22; 95%CI: 0,06; 0,84). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

### Ograniczenia AKL wnioskodawcy

Wśród ograniczeń badań pierwotnych włączonych do AKL należy wskazać:

- niską/niepewną wiarygodność metodologiczną niektórych badań (3 badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną, brak pewności co do poprawności przeprowadzenia randomizacji w badaniach RCT, brak zaślepienia w badaniach RCT HAWS 2021 i Arenberger 2011, brak zaślepienia pielęgniarek w badaniu Arenbergerova 2013),
- niewielką liczebność populacji w badaniach (w badaniach RCT liczebność populacji wynosiła od 38 do 72 pacjentów, a w badaniach obserwacyjnych od 40 do 200 pacjentów),
- różnice populacji ujętej w poszczególnych badaniach względem populacji docelowej (np.: badania RCT przeprowadzono wyłącznie w populacji z owrzodzeniami nóg, do badania Arenberger 2011 kwalifikowano pacjentów z raną nogi mniejszą niż 35 cm<sup>2</sup> sięgającą najdalej do tkanki podskórnej, w badaniu Hunt 2018 uwzględniono pacjentów z ranami gojącymi i niegojącymi się, z badania Hunt 2016 wykluczono pacjentów źle rokujących (wynik w skali SINBAD > 2), w badaniach Hunt 2017 i Hunt 2018 większość stanowili pacjenci z ranami urazowymi),
- różnice w charakterystykach wyjściowych między grupami w niektórych badaniach, zwłaszcza dotyczących rany,
- różny schemat stosowania hemoglobiny w sprayu między badaniami (w badaniach RCT, poza badaniem HAWS 2021, wyrób stosowano codziennie; w badaniu HAWS 2021 i w badaniach kohortowych wyrób stosowano 2 razy w tygodniu),
- definicja standardowego postępowania różniła się pomiędzy badaniami.

### Wyniki opracowań wtórnych

W AKL wnioskodawca przedstawił wyniki 4 przeglądów systematycznych i jednego opracowania niesystematycznego, które dotyczyły oceny zastosowania hemoglobiny w sprayu w leczeniu ran przewlekłych. Charakterystykę, najważniejsze wyniki, wnioski oraz ograniczenia opisane w powyższych publikacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

W badaniu wtórnym Hu 2020 wskazano, iż hemoglobina w sprayu może bezpiecznie i skutecznie wspomagać gojenie ran przewlekłych i trudno gojących się ran. Terapia ta łagodzi dolegliwości bólowe i eliminuje tkankę martwiczą. Ponadto spray z hemoglobina jest łatwy w użyciu i wygodny, co jest korzystne przy samodzielnym stosowaniu przez pacjenta. W publikacji wskazano na liczne ograniczenia włączonych badań. Większość badań włączonych do opracowania, dotyczących miejscowego leczenia ran hemoglobina, to małe, retrospektywne serie przypadków i badania z historyczną grupą kontrolną obciążone ryzykiem błędu systematycznego. Oba RCT (Arenberger 2011 Arenberger 2013) skupiały się na przewlekłych żylnych owrzodzeniach podudzi. Brakowało

wysokiej jakości badań dotyczących innych rodzajów ran. Znaczna część badań była autorstwa zespołu Hunta i nie ma gwarancji, że badania się nie pokrywają, dlatego siła dowodów w przeglądzie jest ograniczona.

W badaniu wtórnym Kröger 2020 wskazano, że oczyszczona hemoglobina w roztworze wodnym może służyć jako transporter tlenu, ułatwiając dyfuzję. W badaniach klinicznych zaobserwowano poprawę szybkości gojenia się różnych typów ran przewlekłych i nie zgłoszono żadnych poważnych skutków ubocznych. Zdaniem autorów przeglądu, przed zastosowaniem preparatu z hemoglobina w leczeniu trudno gojących się ran należy wziąć pod uwagę takie aspekty jak: rodzaj rany, doświadczenie lekarza, opłacalność i akceptowalność przez pacjenta. Jako główne ograniczenie uznano brak wysokiej jakości dowodów na stosowanie aerozolu hemoglobiny w różnych typach ran lub fazach gojenia.

Zdaniem autorów przeglądu systematycznego Loh 2020 Granulox jest skutecznym i wygodnym uzupełnieniem leczenia ran przewlekłych i może być stosowany w przypadku nie gojących się ran, dla których terapia konwencjonalna była nieskuteczna. Nie należy go jednak traktować jako jedynej alternatywy, ponieważ patofizjologia ran przewlekłych jest złożona i wymaga uzupełniających form leczenia. W porównaniu z innymi formami tlenoterapii miejscowej, które wymagają urządzeń przenośnych, Granulox jest aplikowany w sprayu, a wrażenia pacjenta są podobne do stosowania konwencjonalnego opatrunku. Aktualne dowody kliniczne sugerują, że Granulox wspomaga zarówno gojenie się ran, jak i łagodzenie objawów ran przewlekłych, ale aktualna literatura jest ograniczona ze względu na małe populacje i potrzebne są dalsze większe badania.

W ramach badania wtórego Elg 2018 przeprowadzono metaanalizę 3 badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną (Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018). Analiza danych przeprowadzona metodą regresji Cox'a wskazała na istotną korzyść ze stosowania wspomagająco hemoglobiny w sprayu w leczeniu ran. Znaczące korzyści odnotowano bardzo szybko po rozpoczęciu stosowania sprayu z hemoglobina, przy czym istotne statystycznie korzyści w porównaniu z historyczną grupą kontrolną leczoną wyłącznie terapią standardową zaobserwowano już w ciągu 1 tygodnia od pierwszego zastosowania sprayu. Największą względną korzyść w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano u pacjentów z żylnym owrzodzeniem nóg (5-krotnie większe tempo gojenia ran), a następnie ranami pooperacyjnymi (2,8-krotnie większe tempo gojenia ran). W przypadku owrzodzeń w ZSC, oparzeń i ran pourazowych tempo gojenia było większe 2,4, 1,8 i 1,6-krotnie w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki dotyczą 26 tyg. terapii. Zdaniem autorów przeglądu oczekuje się, że zastosowanie sprayu z hemoglobina, jako dodatku do terapii standardowej, przy jednoczesnym umożliwieniu stosowania samodzielnie przez pacjenta, w leczeniu ran pourazowych, owrzodzeń w ZSC, oparzeń, żylnych owrzodzeń nóg lub ran pooperacyjnych, z opóźnionym lub skomplikowanym gojeniem, przyniesie wyraźne korzyści dla pacjentów. Jako ograniczenia wykorzystanych danych wskazano brak zaślepienia i prospektywnej randomizacji w badaniach oraz możliwość wykluczenia z badań niektórych ran niedokrwiennych w zespole stopy cukrzycowej ze względu na kryteria wykluczenia (SINBAD > 2) w badaniach.

Do przeglądu niesystematycznego Davies 2020 włączono 39 artykułów z recenzowanych czasopism i 9 prezentacji konferencyjnych. Wskazano, że dane dostępne w opublikowanej literaturze dotyczące preparatu Granulox zdecydowanie wskazują, że jest to bezpieczna i efektywna zarówno pod względem kosztów, jak i skuteczności tlenoterapii miejscowa do stosowania na przewlekłe trudno gojące się rany o różnej etiologii. Jednakże, chociaż dowody są przekonujące, pochodzą głównie z niższej jakości nierandomizowanych badań, często obejmujących stosunkowo małe próby. RCT i interwencyjne badania kliniczne z większą liczebnością populacji będą przydatne w celu pełnego wyjaśnienia oczekiwanych klinicznych i ekonomicznych korzyści płynących z wyrobu Granulox.

Przytoczone badania wtórne bazują na tych samych badaniach pierwotnych, z wyjątkiem badania HAWS 2021, które zostały uwzględnione w przeglądzie wnioskodawcy. Wskazują one spójnie, że dodanie wyrobu Granulox do terapii standardowej wykazuje korzyści w zakresie poprawy gojenia ran przewlekłych o różnej etiologii w porównaniu z samą terapią standardową. Zwracają również uwagę, że wyrób Granulox jest produktem bezpiecznym i łatwym w użyciu. Jednakże wszystkie opracowania podkreślają ograniczenia dostępnych danych wynikające z braku wysokiej jakości dowodów przeprowadzonych w populacji pacjentów z różnymi typami ran przewlekłych. Tym samym wyniki badań wtórnych są zgodne co do kierunku z wynikami przeglądu wnioskodawcy. Jednakże interpretując wyniki badań wyrobu Granulox należy brać pod uwagę ich ograniczenia.



Tabela 43. Wyniki i wnioski z opracowań wtórnych włączonych do AKL wnioskodawcy

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski	Ograniczenia
<b>Opracowania wtórne – przeglądy systematyczne</b>			
<p><b>Hu 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania</u> National Natural Science Foundation of China (Grant No. 31771093), Project of Medical Talents of Jilin Province (No. JLSCED2019-015).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.</p>	<p><u>Cel:</u> Ustalenie skuteczności, zakresu, działań niepożądanych i wymaganych środków ostrożności stosowania miejscowej terapii leczenia ran hemoglobina.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do opracowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w j. angielskim w czasopiśmie recenzowanych</li> <li>• badania przedkliniczne i kliniczne</li> <li>• badania dotyczące zastosowania hemoglobiny w sprayu w leczeniu ran</li> </ul> <p><u>Przeszukiwane bazy danych:</u> PubMed, EMBASE, Scopus, CENTRAL, CINAHL, Web of science (do października 2019)</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 1 badanie na modelach zwierzęcych i 16 badań klinicznych, w tym 2 badania RCT (Arenberger 2011, Arenberger 2013), 3 badania z historyczną grupą kontrolną (Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018) i 14 serii przypadków. We wszystkich badaniach przeprowadzonych z udziałem ludzi stosowano wyrób Granulox.</p> <p><u>Podsumowanie wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki wszystkich badań potwierdziły, że miejscowe stosowanie hemoglobiny zmniejsza rozmiar rany i wspomaga gojenie różnych typów ran. Zmniejszenie rozmiaru rany było najbardziej znaczące w grupie hemoglobiny w sprayu w porównaniu z grupą kontrolną w badaniach RCT i w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.</li> <li>• Wszystkie badania dotyczące przewlekłych i niegojących się ran wykazały, że terapia miejscową hemoglobina jest skuteczna w promowaniu gojenia się ran.</li> <li>• Szybkość gojenia ran w grupie stosującej miejscowo hemoglobina była wyższa niż w randomizowanej grupie kontrolnej i historycznej grupie kontrolnej, w których stosowano standardowe leczenie.</li> <li>• Badania nad przewlekłymi owrzodzeniami w ZSC wykazały, że stosowanie aerozolu z hemoglobina może znacznie zmniejszyć ilość martwicy. Wyraźny efekt usuwania martwicy został potwierdzony również w badaniach innych ran (takich jak przewlekłe żyłne owrzodzenia podudzi, odleżyny, rany martwicze).</li> <li>• W wielu badaniach wykazano, że przedwczesne przerwanie leczenia hemoglobina może spowodować nawrót martwicy i pogorszenie stanu rany.</li> <li>• Badania wykazały, że preparat z hemoglobina wspomaga wzrost ziarniny i sprzyja epitelializacji w odleżynach i przewlekłych żylnych owrzodzeniach podudzi.</li> <li>• W 8 badaniach wykazano, że terapia szybko łagodzi ból niezależnie od rodzaju rany, przy czym widoczne są znaczące korzyści na początku leczenia. Ponadto w wielu badaniach wykazano również, że terapia hemoglobina w sprayu znacznie zmniejsza ból podczas zmiany opatrunków.</li> <li>• Wszyscy klinicyści, pacjenci i opiekunowie uznali ten rodzaj produktu za łatwy w użyciu, a pacjenci opisali swoje doświadczenie jako doskonałe lub dobre i byli gotowi kontynuować stosowanie produktu.</li> </ul> <p><u>Wnioski:</u> Miejscowa terapia hemoglobina może bezpiecznie i skutecznie wspomagać gojenie różnych ran, zwłaszcza przewlekłych i niegojących się. Jednak przedwczesne zaprzestanie stosowania tej metody może prowadzić do stagnacji lub pogorszenia gojenia, co wymaga wzmożonego nadzoru ze strony lekarza. Terapia ma szczególne zalety w eliminowaniu tkanki martwiczej i łagodzeniu bólu co sugeruje, że ta technika może stanowić nową generację technologii usuwania zmian chorobowych (ang. debridement technology). Ponadto jej łatwość użycia i wygoda jest korzystna dla samodzielnej opieki pacjenta nad raną, co znacznie obniża koszty leczenia.</p>	<p><u>Ograniczenia wg autorów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• większość badań dotyczących miejscowej terapii hemoglobina to małe, retrospektywne serie przypadków i badania z historyczną grupą kontrolną obciążone ryzykiem błędów systematycznego;</li> <li>• oba RCT dotyczą przewlekłych żylnych owrzodzeniach podudzi. Brakuje wysokiej jakości badań dotyczących innych rodzajów ran;</li> <li>• znaczna część badań była autorstwa zespołu Hunta i nie ma gwarancji, że badania się nie pokrywają. Dlatego siła dowodów w przeglądzie jest ograniczona.</li> <li>• istnieje zbyt mało badań przedklinicznych nad mechanizmami leczenia ran hemoglobina.</li> </ul>

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski	Ograniczenia
<p><b>Kroger 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Department of Vascular Medicine, HELIOS Clinic Krefeld, Krefeld, Germany</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena akceptowalności i łatwości stosowania sprayu z hemoglobina (Granulox) w leczeniu ran przewlekłych.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do opracowania:</u> badania przedkliniczne i kliniczne, serie przypadków</p> <p><u>Przeszukiwane bazy danych:</u> Pubmed, Embase, NICE, Cochrane, Google, Google Scholar, strona producenta wyrobu Granulox</p>	<p><u>Włączone badania:</u> m.in. badania RCT (Arenberger 2011, Arenbergerova 2013), badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną (Hunt 2017, Hunt 2018).</p> <p><u>Podsumowanie wyników:</u> Obecnie dostępne dane są obiecujące, wykazując, że oczyszczona hemoglobina w roztworze wodnym może służyć jako transporter tlenu, ułatwiający dyfuzję. W literaturze nie zgłoszono żadnych poważnych skutków ubocznych, co sugeruje, że wyrób Granulox jest produktem bezpiecznym. W badaniach klinicznych zaobserwowano poprawę szybkości gojenia się różnych typów ran przewlekłych. Hemoglobina w sprayu może być stosowana jako leczenie wspomagające w wielu standardowych warunkach opieki medycznej z tylko kilkoma ograniczeniami.</p> <p>Czynniki, które mogą negatywnie wpływać na wynik leczenia z zastosowaniem miejscowej hemoglobiny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niewystarczające przygotowanie łożyska rany,</li> <li>opatrunek okluzyjny,</li> <li>zabiegi degradujące lub strącające białka,</li> <li>brak unaczynienia tkanki „Niemożliwe do zagojenia rany”,</li> <li>sklerotyczna tkanka uniemożliwiająca dyfuzję tlenu i innych cząsteczek.</li> </ul> <p><u>Wnioski:</u> Preparat z hemoglobina stanowi dodatkową opcję leczenia wspomagającego w celu przyspieszenia gojenia się ran. Produkt ma zastosowanie w leczeniu żylnych owrzodzeń nóg i owrzodzeń stopy cukrzycowej, a także w szerokim spektrum ran przewlekłych o podobnym poziomie niedotlenienia, takich jak odleżyny, rany pooperacyjne lub oparzenia. Produkt jest bezpieczny i łatwy w użyciu. Przy leczeniu trudno gojących się ran, przed zastosowaniem preparatu z hemoglobina należy wziąć pod uwagę takie aspekty jak: rodzaj rany, doświadczenie lekarza, oplatność i akceptowalność przez pacjenta.</p>	<p><u>Ograniczenia wg autorów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie opublikowano wysokiej jakości dowodów na stosowanie hemoglobiny w sprayu w różnych typach ran lub fazach gojenia.</li> </ul>
<p><b>Loh 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena możliwości zastosowania hemoglobiny w sprayu (Granulox) jako środka wspomagającego leczenie ran przewlekłych.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do opracowania:</u> publikacje w j. angielskim</p> <p><u>Przeszukiwane bazy danych:</u> PubMed/Medline (styczeń 1990 – styczeń 2018)</p>	<p><u>Włączone badania:</u> m.in.: Arenberger 2011, Arenbergerova 2013, Hunt 2016.</p> <p><u>Podsumowanie wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu RCT Arenberger 2011 po 6 miesiącach terapii stwierdzono wyleczenie przewlekłych ran podudzi o różnej etiologii u 93% osób (n = 14) stosujących spray z hemoglobina w porównaniu do 7% (n = 14) stosujących terapię standardową bez THS. W fazie przedłużonej badania wskaźnik wyleczenia po zastosowaniu aerozolu z hemoglobina wyniósł 93% (n = 42).</li> <li>W badaniu RCT Arenbergerova 2013, odnotowano zmniejszenie rozmiarów żylnych owrzodzeń nóg średnio o 53% i bólu o 68% u pacjentów leczonych z użyciem hemoglobiny w sprayu. W porównaniu z grupą kontrolną wyniki nie były istotne statystycznie.</li> <li>W badaniu Hunt 2016, dotyczącym owrzodzeń stopy cukrzycowej, zaobserwowano, że po 4 tygodniach u wszystkich pacjentów w grupie stosujących Granulox nastąpił pewien stopień zagojenia rany, przy czym wielkość rany zmniejszyła się średnio o 63%. W historycznej grupie kontrolnej u 75% pacjentów zaobserwowano pewien stopień zagojenia rany, a średnia redukcja rozmiaru rany wyniosła 26%. Po 28 tyg. u 15 (75%) pacjentów, u których stosowano hemoglobina w sprayu rany zagoiły się całkowicie, natomiast w historycznej grupie kontrolnej u 8 pacjentów (40%). Granulox wiązał się również z istotnie niższą oceną nasilenia bólu w skali VAS (od 12 tyg. wszyscy pacjenci leczeni Granulox byli wolni od bólu, a w historycznej grupie kontrolnej 33% osób).</li> <li>W badaniu Tickle 2015 dotyczącym odleżyn, po 4 tyg. terapii wyrobem Granulox u 17 (94%) pacjentów nastąpiło zmniejszenie rozmiaru rany, przy czym średnie zmniejszenie rozmiaru rany</li> </ul>	<p><u>Ograniczenia wg autorów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niewielka populacja w badaniach.</li> </ul>

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski	Ograniczenia
		<p>wynosiło 70%. Znacząco zmniejszył się również poziom bólu i bólu odczuwanego podczas zmiany opatrunku.</p> <p><u>Wnioski:</u> Granulox jest skutecznym i wygodnym uzupełnieniem leczenia ran przewlekłych i może być stosowany w przypadku nie gojących się ran, dla których terapia konwencjonalna była nieskuteczna. Nie należy go jednak traktować jako jedynej alternatywy, ponieważ patofizjologia ran przewlekłych jest złożona i wymaga uzupełniających form leczenia.</p> <p>W porównaniu z innymi formami tlenoterapii miejscowej, które wymagają urządzeń przenośnych, Granulox jest aplikowany w sprayu, a wrażenia pacjenta są podobne do stosowania konwencjonalnego opatrunku. Aktualne dowody kliniczne sugerują, że Granulox wspomaga zarówno gojenie się ran, jak i łagodzenie objawów ran przewlekłych, ale aktualna literatura jest ograniczona ze względu na małe populacje i potrzebne są dalsze większe badania.</p>	
<p><b>Elg 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Praca została wsparta grantem firmy Sastomed GmbH.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy wskazali potencjalny konflikt interesów.</p>	<p><u>Cel:</u> Oszacowanie korzyści z zastosowanie hemoglobiny w sprayu w gojeniu różnych typów ran.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do opracowania:</u> badania porównawcze przeprowadzone w praktyce klinicznej</p> <p><u>Przeszukiwane bazy danych:</u> PubMed</p>	<p><u>Włączone badania:</u> Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018.</p> <p><u>Podsumowanie wyników:</u> Metaanaliza danych z 3 badań (Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018) przeprowadzona metodą regresji Cox'a wskazała na istotną korzyść ze stosowania wspomagająco hemoglobiny w sprayu w leczeniu ran. Analiza została przeprowadzona z kontrolą czynników zakłócających (wielkość rany, czas życia rany, wiek pacjenta).</p> <p>Wykazano istotnie większą tygodniową szansę na wygojenie rany w każdym typie rany w przypadku zastosowania hemoglobiny w sprayu w porównaniu z historyczną grupą kontrolną nieleczoną THS (<math>\beta</math>, 95%CI, liczebność populacji, wartość p):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rana urazowa 1,55 (1,23–1,96, n=110, p&lt;0,001),</li> <li>• owrzodzenie stopy cukrzycowej 2,39 (1,52–3,75, n=60, p=0,01),</li> <li>• żyłne owrzodzenie nóg 4,98 (1,69–14,7, n=33, p=0,04),</li> <li>• oparzenie 1,82 (1,11–2,99, n=30, p=0,02),</li> <li>• rana pooperacyjna 2,75 (1,53–4,96, n=24, p=0,001).</li> </ul> <p>Wykazano większą średnią zmianę wielkości rany względem wartości początkowych w grupie THS w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (wyniki po 4 tyg. terapii; średnia różnica, wartość p):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rana urazowa -55%, p=0,02,</li> <li>• owrzodzenie stopy cukrzycowej -49%, p=0,002,</li> <li>• żyłne owrzodzenie nóg -56%, p&lt;0,001,</li> <li>• oparzenie -52%, p=0,01,</li> <li>• rana pooperacyjna -102%, p&lt;0,001.</li> </ul> <p>Ponadto już po 2 tyg. u pacjentów przyjmujących THS (niezależnie od typu rany) odnotowano większą redukcję średniej powierzchni martwicy rozplywnej (o 53%–88%, p&lt;0,001) oraz nasilenia bólu (o 49%–78%, p&lt;0,01) w porównaniu do grupy kontrolnej.</p>	<p><u>Ograniczenia wg autorów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak zaślepienia i prospektywnej randomizacji we włączonych badaniach;</li> <li>• niektóre rany niedokrwienne w zespole stopy cukrzycowej mogły zostać wykluczone ze względu na kryteria wykluczenia (SINBAD &gt; 2) użyte w ocenie ZSC; ocena obejmująca rany niezależnie od profilu powikłań mogłaby przynieść większe lub mniejsze korzyści w zakresie gojenia niż odnotowane.</li> </ul>

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski	Ograniczenia
		<p><u>Wnioski:</u></p> <p>Oczekuje się, że zastosowanie sprayu z hemoglobina, jako dodatku do terapii standardowej, przy jednoczesnym umożliwieniu stosowania samodzielnie przez pacjenta, w leczeniu ran pourazowych, owrzodzeń w ZSC, oparzeń, żylnych owrzodzeń nóg lub ran pooperacyjnych, z opóźnionym lub skomplikowanym gojeniem, przyniesie wyraźne korzyści dla pacjentów.</p> <p>Znaczące korzyści odnotowano bardzo szybko po rozpoczęciu stosowania sprayu z hemoglobina, przy czym istotne statystycznie korzyści w porównaniu z historyczną grupą kontrolną leczoną wyłącznie terapią standardową zaobserwowano już w ciągu 1 tygodnia od pierwszego zastosowania sprayu. Największą względną korzyść w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano u pacjentów z żylnym owrzodzeniem nóg (5-krotnie większe tempo gojenia ran), a następnie ranami pooperacyjnymi (2,8-krotnie większe tempo gojenia ran). W przypadku owrzodzeń w ZSC, oparzeń i ran pourazowych tempo gojenia było większe 2,4, 1,8 i 1,6-krotnie. Wyniki dotyczą 26 tyg. terapii.</p>	
<b>Opracowania wtórne – przegląd niesystematyczny</b>			
<p><b>Davies 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Mölnlycke Health Care AB</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Artykuł napisany przez pracownika firmy Mölnlycke Health Care.</p>	<p><u>Cel:</u> Zidentyfikowanie i podsumowanie danych z badań dotyczących stosowania wyrobu Granulox jako integralnego składnika opieki nad raną.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do opracowania:</u> przeglądy systematyczne, RCT, RWD, nRCT, badania przedkliniczne, opinie ekspertów, opisy przypadków, badania ekonomiczne w oparciu o dane kliniczne</p> <p><u>Przeszukiwane bazy danych:</u> MEDLINE, EMBASE Cochrane Library, World Wide Wounds, materiały konferencyjne (styczeń 2010 – październik 2020)</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 39 artykułów w recenzowanych czasopiśmie i 9 prezentacji konferencyjnych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 przeglądy systematyczne / metaanalizy (Hu 2020, Elg 2018)</li> <li>• 1 randomizowane badanie kontrolowane (RCT) (Arenbergerova 2013)</li> <li>• 6 badań interwencyjnych (Hunt 2018, Hunt &amp; Elg 2017, Elg, 2019, Hunt 2017, Hunt 2016, Brüggengjürgen 2018)</li> <li>• 14 badań obserwacyjnych</li> <li>• 16 serii przypadków</li> <li>• 1 badanie przedkliniczne</li> <li>• 7 komentarzy eksperckich</li> </ul> <p><u>Podsumowanie wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne / metaanalizy</li> </ul> <p>W przeglądzie Hu 2020 wskazano, że miejscowa terapia hemoglobina może wspomagać gojenie różnego rodzaju ran, zwłaszcza przewlekłych i trudno gojących się, a także zmniejszać martwicę i łagodzić ból. Uznano, że jego łatwość użycia wspiera samodzielne stosowanie przez pacjenta, co wiąże się z korzyścią w postaci obniżonych kosztów opieki zdrowotnej.</p> <p>W przeglądzie Elg 2018 przedstawiono wyniki metaanalizy trzech badań w celu oceny względnej korzyści z zastosowania wyrobu Granulox w leczeniu poszczególnych rodzajów ran. W każdym badaniu stosowanie Granulox w połączeniu ze standardową opieką wiązało się ze znacznie większą szansą na wygojenie każdego rodzaju rany w porównaniu z samą standardową opieką.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> </ul> <p>W badaniu Arenbergerova 2013 oceniono stosowanie Granulox z SoC w porównaniu z SoC. Po 13 tygodniach terapii, średnie zmniejszenie powierzchni rany w grupie Granulox wyniosło 53% w porównaniu z niewielkim wzrostem rozmiaru rany w grupie kontrolnej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania interwencyjne</li> </ul> <p>W badaniach interwencyjnych oceniono skuteczność wyrobu Granulox po dodaniu go do standardowej opieki nad raną w porównaniu z retrospektywną grupą leczoną wyłącznie standardową terapią. W każdym badaniu odnotowano znaczne zmniejszenie rozmiaru rany, przy czym &gt;75% ran było całkowicie wyleczonych w grupie interwencji, w porównaniu z grupą kontrolną (Hunt 2017, Hunt 2018, Hunt &amp; Elg 2017, Hunt 2016).</p>	<p><u>Ograniczenia wg autorów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie preparatu Granulox jest poparte danymi naukowymi i klinicznymi, ale pochodzą one w większości z badań nierandomizowanych niższego stopnia, często o stosunkowo małej liczebności próby.</li> </ul>

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski	Ograniczenia
		<p>W analizie Elg 2019 wykazano opłacalność kosztową dodania wyrobu Granulox do standardowej terapii względem samej standardowej terapii w grupie retrospektywnej. W modelu Markowa wykazano potencjalne zmniejszenie o 40% całkowitych kosztów leczenia owrzodzeń stopy cukrzycowej po dodaniu preparatu Granulox do SoC (Brüggenjürgen 2018).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania obserwacyjne</li> </ul> <p>We wszystkich badaniach odnotowano zmniejszenie rozmiaru rany po leczeniu preparatem Granulox i standardową terapią, a w czterech badaniach odnotowano znaczną liczbę całkowicie zagojonych ran. W dwóch z tych badań rany (owrzodzenie podudzi, oparzenia, rany pooperacyjne i urazowe) były pokryte martwicą przed rozpoczęciem terapii (od 10 do 100% łożyska rany), co mogło mieć negatywny wpływ na progresję gojenia się rany. Po leczeniu preparatem Granulox rany było pozbawione martwicy. Petri i wsp. wykazali zwiększone miejscowe wysycenie tlenem (StO<sub>2</sub>) w tkance rany z przewlekłym owrzodzeniem nóg po leczeniu preparatem Granulox. Wzrost StO<sub>2</sub> był różny między ranami, przy czym te, które miały wzrost StO<sub>2</sub> większy niż 10%, wykazywały znaczne zmniejszenie rozmiaru rany. Granulox określono jako produkt łatwy w użyciu, co jest szczególnie ważne samoopiece, który pomaga pacjentom w zaspokajaniu ich potrzeb zdrowotnych, ale także ułatwia redukcję stale rosnących kosztów ponoszonych przez świadczeniodawcę.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• serie przypadków</li> </ul> <p>We wszystkich szesnastu badaniach odnotowano zmniejszenie lub całkowite zamknięcie rozmiaru rany po wprowadzeniu terapii preparatem Granulox, Stwierdzono, że włączenie preparatu Granulox do schematu leczenia pomaga uniknąć amputacji, zmniejsza wysięk z rany i ból oraz poprawia jakość życia pacjenta. Ponadto wykazano, że Granulox jest efektywny kosztowo, z &gt;50% redukcją kosztów związanych z opatrunkami oraz &gt;30% i &gt;70% redukcją kosztów całkowitych, odnotowaną w dwóch innych badaniach, w porównaniu z standardową terapią.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie przedkliniczne</li> </ul> <p>Wykazano, że Granulox w aerozolu nie stwarza zagrożenia związanego z wdychaniem, ponieważ podczas jego stosowania nie powstawały nanocząsteczki ani pył.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• komentarze ekspertów</li> </ul> <p>We wszystkich artykułach omówiono pozytywne zastosowanie preparatu Granulox jako miejscowej terapii tlenowej w leczeniu przewlekłych, nie gojących się ran. Wspólnym zaleceniem było rozpoczęcie leczenia produktem Granulox, jeśli po 4 tygodniach standardowej opieki rana nie wykazywała oznak gojenia. W trzech przeglądach omówiono akceptowalność i łatwość stosowania preparatu Granulox oraz brak efektów ubocznych, a w dwóch z nich omówiono również efektywność kosztową włączenia preparatu z hemoglobina do schematu leczenia ran w porównaniu z terapią standardową.</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Dane dostępne w opublikowanej literaturze dotyczące preparatu Granulox zdecydowanie wskazują, że jest to bezpieczna i efektywna zarówno pod względem kosztów, jak i skuteczności tlenoterapia miejscowa do stosowania na przewlekłe trudno gojące się rany o różnej etiologii. Jednakże, chociaż dowody są przekonujące, pochodzą głównie z niższej jakości nierandomizowanych badań, często obejmujących stosunkowo małe próby. RCT i interwencyjne badania kliniczne z większą liczebnością populacji będą przydatne w celu pełnego wyjaśnienia oczekiwanych klinicznych i ekonomicznych korzyści płynących z wyrobu Granulox.</p>	



## 5 Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną (AE) i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1 Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1 Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem przygotowanej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej była 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”).

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. cost-utility analysis). Dodatkowo przeprowadzono porównawczą analizę kosztów. W porównawczej analizie kosztów założenia nie różniły się od założeń CUA, z wyjątkiem nieuwzględnienia QALY.

##### Porównywane interwencje

Ocenianą interwencję tj. hemoglobinę w aerozolu do stosowania miejscowego (wyrób medyczny Granulox; THS) dodaną do postępowania standardowego porównano z brakiem leczenia z użyciem hemoglobiny w aerozolu jako interwencji dodanej do standardowego postępowania (SoC bez THS, brak THS). W ramach standardowego postępowania uwzględniono stosowanie opatrunków.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), a także z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjentów).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim (104 tygodnie) horyzoncie czasowym.

##### Model

Model skonstruowano de novo na potrzeby analizy w aplikacji Microsoft Excel. W modelu wyodrębniono 2 stany zdrowia: „aktywna rana”, „wyleczona rana”. „Aktywna rana” jest stanem początkowym w modelu. Oprócz danych dotyczących przeżycia ran w modelu uwzględniana jest również zmiana ich rozmiaru w czasie. W kolejnych tygodniach analizy, zgodnie z przyjętymi założeniami, dochodzi do zmian powierzchni ran oraz odsetka ran, które uległy wygojeniu. Długość cyklu w modelu wyniosła 1 tydzień. Nie uwzględniono korekty połowy cyku.

#### 5.1.2 Dane wejściowe do modelu

##### Charakterystyka pacjentów

Populację stanowią pacjenci z ranami przewlekłymi (w tym owrzodzeniami żylnymi, tętniczymi i mieszаныmi 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.

Charakterystykę pacjentów, w zakresie średniej początkowej wielkości rany, ustalono na podstawie danych z badań obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018) oraz wyników ankiety wśród ekspertów z dziedziny leczenia ran przewlekłych w Polsce. W badaniu Hunt 2016 brali udział pacjenci z owrzodzeniami stopy cukrzycowej, w badaniu Hunt 2017 z ranami przewlekłymi o różnej etiologii, a w badaniu Hunt 2018 z ranami z martwicą rozplywną o różnej etiologii. Średnią początkową wielkość rany na podstawie danych z powyższych badań oszacowano na 25,3 cm<sup>2</sup>. Natomiast ankietowani specjaliści wskazywali średnią powierzchnię ran w zależności od ich etiologii. Na potrzeby analizy wyznaczono średnią powierzchnię ran w obrębie poszczególnych etiologii, a następnie średnią powierzchnię ran dla wszystkich etiologii ważoną średnią częstością ich występowania. Na podstawie opinii ekspertów określono średnią powierzchnię rany na poziomie [REDACTED].

### Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- zmiana powierzchni rany,
- całkowite wygojenie rany.

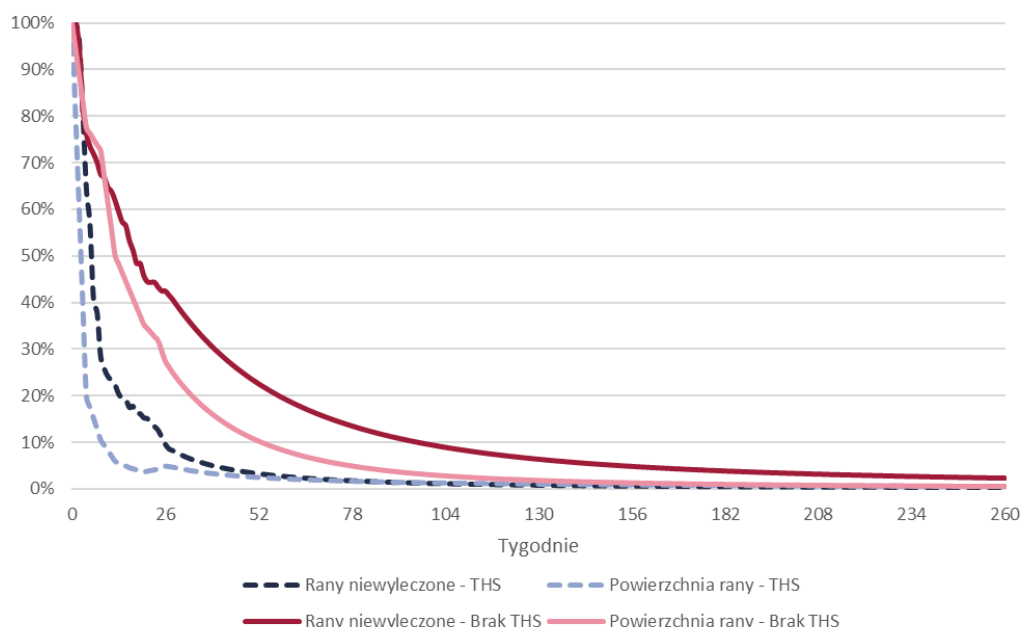
Źródło danych o efektywności porównywanych interwencji stanowiły badania obserwacyjne: Hunt 2016, Hunt 2017 i Hunt 2018. Dane z badań ekstrapolowano poza horyzont czasowy badań (poza okres 26-28 tyg.) dopasowując standardowe krzywe parametryczne do danych z poszczególnych badań.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartości średnie ze wszystkich badań ważone liczebnościami poszczególnych grup pacjentów, dotyczące:

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

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.

**Rysunek 1. Efektywność porównywanych interwencji przyjęta w wariancie podstawowym AE**



Natomiast w tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w modelu na podstawie powyższych krzywych odsetki ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu w poszczególnych punktach czasowych 2-letniego horyzontu analizy.

**Tabela 44. Odsetek ran niewygojonych oraz średnia względna zmiana powierzchni rany w poszczególnych punktach czasowych (wariant podstawowy AE)**

Tydzień	Odsetek ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu		Średnia względna zmiana powierzchni rany względem wartości początkowych	
	THS	Brak THS	THS	Brak THS
0				
1				
4				
8				
12				
26				
52				
104				

**Uwzględnione koszty**

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty THS,
- koszty opatrunków,
- koszty wymiany opatrunków.

W analizie nie uwzględniono kosztów dodatkowych świadczeń udzielanych pacjentom w procesie leczenia ran takich jak m.in.: terapia hiperbaryczna, terapia podciśnieniowa (NPWT), larwoterapia co zdaniem wnioskodawcy ma charakter konserwatywny, gdyż *biorąc pod uwagę wpływ THS na skrócenie czasu leczenia ran, przyjęte założenie może prowadzić do nieuwzględnienia oszczędności NFZ i pacjentów, które potencjalnie mogą zostać osiągnięte w przypadku zastosowania THS.*

**Koszt wyrobu Granulox**

Charakterystykę cenową wyrobu medycznego Granulox przedstawiono w tabeli poniżej.

Dawkowanie wyrobu Granulox określono na podstawie informacji przedstawionych w instrukcji stosowania, 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). Założono, że wyrób Granulox stosowany jest przy każdej wymianie opatrunku kontaktowego.

Maksymalna długość stosowania jednego opakowania wyrobu Granulox w ramach modelu zależy od: początkowej wielkości rany, częstości wymiany opatrunków (czyli częstości podawania preparatu z hemoglobina), wstęgi na poziomie pojedynczej aplikacji wyrobu Granulox oraz szybkości gojenia się rany.

**Tabela 45. Charakterystyka cenowa wyrobu medycznego Granulox**

Wariant cenowy	CZN (zł)	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD / Limit finansowania (zł)	Odpłatność NFZ (zł)	WDŚ (zł)

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

**Koszt opatrunków**

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. Koszt wszystkich refundowanych opatrunków, z wykluczeniem opatrunków w żelu, przeliczono na jednostkę powierzchni (cm<sup>2</sup>) i wyznaczono średni koszt ważony wielkością sprzedaży poszczególnych opatrunków na podstawie danych DGL za okres 08.2020 – 07.2021. Z uwagi na fakt, że Granulox może być stosowany wyłącznie w połączeniu z opatrunkami gazo- i paraprzepuszczalnymi,

w ramieniu THS opatrunki okluzyjne nie były uwzględniane. Ponadto w oparciu o badanie ankietowe przyjęto, że [ ] opatrunków stosowanych przez pacjentów leczonych w ramach NFZ stanowią opatrunki nierefundowane. Przyjęto, że koszt opatrunków nierefundowanych dla pacjenta odpowiada łącznemu kosztowi NFZ i pacjentów dla opatrunków refundowanych uwzględnionych w analizie. Oszacowane koszty przedstawiono w tabeli poniżej.

Zużycie opatrunków (wyrażone w cm<sup>2</sup>) przypadające na pojedynczą wymianę opatrunku oszacowano w oparciu o powierzchnię rany oraz przyjęty margines opatrunku, wynoszący 2 cm.

**Tabela 46. Koszt 1 cm<sup>2</sup> opatrunku – dane uwzględnione w wariancie podstawowym AE**

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
Opatrunki nierefundowane	[ ]	0,00 zł	0,17 zł	0,17 zł	0,00 zł	0,14 zł	0,14 zł
<b>Łącznie</b>	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

Skróty: THS – aerozol z hemoglobina do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

#### Koszt wymiany opatrunku

Przy szacowaniu kosztu wymiany opatrunku przyjęto za wynikami badania ankietowego, że [ ] pacjentów samodzielnie zmienia opatrunek, a w przypadku wymiany opatrunku w warunkach ambulatoryjnych w [ ] przypadkach wymianie towarzyszy oczyszczenie rany. Powyższe założenia przyjęto jednakowe w obu ramionach modelu.

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. Koszt wymiany opatrunku oszacowano na [ ]. Szczegóły oszacowań przedstawiono poniżej.

**Tabela 47. Koszt wymiany opatrunku – dane uwzględnione w wariancie podstawowym AE**

Zakres świadczenia	Kod świadczenia	Kod grupy	Wartość świadczenia	Odsetek wymian opatrunku na podstawie badania ankietowego
Oczyszczenie, wycięcie i usunięcie tkanki	5.31.00.0000031	Z31	46 zł	[ ]
Założenie opatrunku na ranę	5.31.00.000 0025	Z25	11 zł	[ ]
	5.35.00.000 0025	PZ25*	9 zł	[ ]
Wymiana opatrunku przez pacjenta			0 zł	[ ]
<b>Średni koszt wymiany opatrunku</b>			[ ]	[ ]

\* dotyczy porad pielęgniarskich lub położnej realizowanych w ramach zakresu skojarzonego

#### 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. Dodatkowo przeanalizowano wyniki przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ranami przewlekłymi Olsson 2019 (zidentyfikowanego w ramach analizy ekonomicznej dla opatrunku Dibucell) oraz dane z analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. Poszukiwano badań, w których użyteczności oceniane były z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

W AE 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 przyjęto na poziomie 0,62 (średnia bazowa użyteczność w badaniu Siersma 2017).

#### Pozostałe parametry

W tabeli poniżej przedstawiono pozostałe założenia i dane wejściowe uwzględnione w analizie ekonomicznej.

**Tabela 48. Zestawienie pozostałych założeń w wariantach podstawowym AE**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Założenia dotyczące wyrobu Granulox</b>		
Wastage na poziomie pojedynczej aplikacji wyrobu Granulox	0,5 rozpylenia na podanie przy ranie nieodpowiadającej wielokrotności 6 cm <sup>2</sup>	Założenie autorów AE
Wastage na poziomie opakowania produktu Granulox	u <span style="background-color: yellow;">      </span> pacjentów naliczany koszt całego opakowania „z góry”	Wyniki badania ankietowego wśród ekspertów
<b>Założenia dotyczące opatrunków</b>		
Odsetek opatrunków okluzyjnych i nieokluzyjnych w ramieniu bez THS	27,2% i 72,8%	analiza danych DGL za okres 08.2020 – 07.2021
Częstość wymiany opatrunku	co 3 dni (średnio 2,33 razy w tygodniu)	Wyniki badania ankietowego wśród ekspertów

**Dyskontowanie**

W analizie podstawowej nie uwzględniono dyskontowania, z uwagi na stosunkowo krótki horyzont czasowy analizy.

**5.2 Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

W poniższych rozdziałach zostaną zaprezentowane wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania terapii standardowej z dodanym wyrobem Granulox względem wyłącznie terapii standardowej, w leczeniu ran przewlekłych.

Wyniki analizy porównawczej kosztów można odnaleźć w AE wnioskodawcy. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzenie AE techniką analizy porównawczej kosztów nie ma mocnego uzasadnienia. Powyższa technika pomija szacowanie efektów terapii pomimo uwzględnienia różnicy w skuteczności między porównywanymi interwencjami. Ponadto szacowanie ceny progowej określonej jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego produktu, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe nie ma uzasadnienia w rozważanej sytuacji. Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań *jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, 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.* Natomiast treść ust. 3 brzmi: *W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.* W ramach AKL wnioskodawcy nie wykazano terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami tym samym powyższe zapisy rozporządzenia nie mają zastosowania.

Dodatkowo w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że *Przeprowadzona analiza porównawcza kosztów może być interpretowana jako skrajnie konserwatywny wariant analizy kosztów – użyteczności, zakładający brak wzrostu użyteczności stanu zdrowia w przypadku wyleczenia rany. (...) Jest to jednocześnie scenariusz skrajnie konserwatywny w omawianym zakresie, z dużym prawdopodobieństwem zaniżający korzyści wynikające z zastosowania Granulox.*

Zdaniem analityków Agencji nie ma konieczności przeprowadzania tak skrajnych analiz w omawianej sytuacji.



## 5.2.1 Wyniki analizy podstawowej

Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	THS	brak THS
Koszt leczenia (zł)		
Koszt inkrementalny (zł)		
Efekt (QALY)		
Efekt inkrementalny (QALY)		
ICUR (zł/QALY)		
Koszt leczenia (zł)		
Koszt inkrementalny (zł)		
Efekt (QALY)		
Efekt inkrementalny (QALY)		
ICUR (zł/QALY)		

Skróty: THS – aerozol z hemoglobina do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, stosowanie terapii standardowej z wyrobem Granulox zamiast samej terapii standardowej jest : koszt inkrementalny wyniósł

Oszacowany ICUR wyniósł

o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 zł/QALY).

Z perspektywy wspólnej, stosowanie terapii standardowej z wyrobem Granulox zamiast samej terapii standardowej

o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 zł/QALY).

Z perspektywy NFZ koszt stosowania wyrobu Granulox w horyzoncie analizy (2 lata) wyniósł

, natomiast w ramieniu bez THS (w ramieniu terapii standardowej)

## 5.2.2 Wyniki analizy progowej

W analizie wnioskodawcy oszacowano cenę zbytu netto wyrobu medycznego Granulox, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia samej terapii standardowej terapią standardową z dodanym wyrobem Granulox jest równy wysokości progu (166 758 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji.

Z perspektywy NFZ, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto wyrobu medycznego, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>9</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowana wartość progowa jest od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Z perspektywy wspólnej, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto wyrobu medycznego, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>9</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowana wartość progowa jest od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które brzmią *Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym*

<sup>9</sup> 166 758 zł/QALY

wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, zdaniem analityków Agencji powyższego zapisu nie stosuje się w przypadku wnioskowania o refundację wyrobów medycznych. Tym samym zdaniem analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

### 5.2.3 Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, których zdaniem wnioskodawcy, oszacowanie obarczone było największą niepewnością. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy probabilistycznej, co argumentował brakiem możliwości przeprowadzenia modelowania efektywności terapii z uwzględnieniem zależności pomiędzy zmianą powierzchni rany oraz odsetkiem ran niewygojonych.

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.

Uzasadnienie zakresów zmienności poszczególnych parametrów można odnaleźć w AE wnioskodawcy.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ wskazują na

Jednakże należy wskazać, że

Z perspektywy NFZ

Progowa cena zbytu netto

Tabela 50. Wyniki jednokierunkowej analiza wrażliwości AE z perspektywy NFZ

Wariant analizy wrażliwości				
Scenariusz podstawowy				
H – Horyzont czasowy (26 tygodni)				
D – Stopy dyskontowe (5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych)				
Ch-1 – Minimalna średnia powierzchnia rany na podstawie badań (5,9 cm <sup>2</sup> )				
Ch-2 – Maksymalna średnia powierzchnia rany na podstawie badań (39,7 cm <sup>2</sup> )				
Ch-3 – Maksymalna powierzchnia rany w przebiegu leczenia (2-krotność powierzchni wyjściowej)				
Ch-4 – Maksymalna powierzchnia rany w przebiegu leczenia (20-krotność powierzchni wyjściowej)				
E-1 – Ekstrapolacja efektywności poza horyzont badań (maksymalna różnica pomiędzy THS i brakiem THS w skuteczności leczenia ran)				
E-2 – Ekstrapolacja efektywności poza horyzont badań (minimalna różnica pomiędzy THS i brakiem THS w skuteczności leczenia ran)				
E-3 – Źródło danych o skuteczności (Hunt 2016)				
E-4 – Źródło danych o skuteczności (Hunt 2017)				
E-5 – Źródło danych o skuteczności (Hunt 2018)				
U1 – Użyteczności stanów zdrowia; Wariant minimalny (wzrost użyteczności po wygojeniu rany – 0,070)				
U2 – Użyteczności stanów zdrowia; Wariant maksymalny (Wzrost użyteczności po wygojeniu rany – 0,084)				
Z-1 – Margines opatrunku (1 cm)				
Z-2 – Margines opatrunku (3 cm)				
Z-3 – Liczba zmian opatrunków w tygodniu (co 2 dni; średnio 3,5 razy w tygodniu)				
Z-4 – Liczba zmian opatrunków w tygodniu (co 4 dni; średnio 1,75 razy w tygodniu)				
Z-5 – Liczba zmian opatrunków w tygodniu (w ramieniu THS codziennie, w ramieniu bez THS co 3 dni)				
Z-6 – Liczba zmian opatrunków w tygodniu (w ramieniu THS co 3 dni, w ramieniu bez THS co 7 dni)				
K-1 – Udział opatrunków nier refundowanych ( )				
K-2 – Udział opatrunków nier refundowanych ( )				
K-3 – Koszt 1 cm <sup>2</sup> opatrunku; Wariant minimalny (średnia -20%)				
K-4 – Koszt 1 cm <sup>2</sup> opatrunku; Wariant maksymalny (średnia +20%)				
K-5 – Średni koszt wymiany opatrunku (36 zł)				
W-1 – Średni wastage podczas aplikacji Granulox (Brak wastage)				
W-2 – Średni wastage podczas aplikacji Granulox (Odpowiadający zużyciu na 6 cm <sup>2</sup> )				

Wariant analizy wrażliwości				
W-3 – Odsetek pacjentów nawracających, u których występuje wastage Granulox na poziomie opakowań (0%)				
W-4 – Odsetek pacjentów nawracających, u których występuje wastage Granulox na poziomie opakowań (100%)				

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej wskazują

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Z perspektywy wspólnej w

[Redacted text]

Progowa cena zbytu netto

[Redacted text]

**Tabela 51. Wyniki jednokierunkowej analiza wrażliwości AE z perspektywy wspólnej**

Wariant analizy wrażliwości				
Scenariusz podstawowy				
H – Horyzont czasowy (26 tygodni)				
D – Stopy dyskontowe (5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych)				
Ch-1 – Minimalna średnia powierzchnia rany na podstawie badań (5,9 cm <sup>2</sup> )				
Ch-2 – Maksymalna średnia powierzchnia rany na podstawie badań (39,7 cm <sup>2</sup> )				
Ch-3 – Maksymalna powierzchnia rany w przebiegu leczenia (2-krotność powierzchni wyjściowej)				
Ch-4 – Maksymalna powierzchnia rany w przebiegu leczenia (20-krotność powierzchni wyjściowej)				
E-1 – Ekstrapolacja efektywności poza horyzont badań (maksymalna różnica pomiędzy THS i brakiem THS w skuteczności leczenia ran)				
E-2 – Ekstrapolacja efektywności poza horyzont badań (minimalna różnica pomiędzy THS i brakiem THS w skuteczności leczenia ran)				
E-3 – Źródło danych o skuteczności (Hunt 2016)				

Wariant analizy wrażliwości				
E-4 – Źródło danych o skuteczności (Hunt 2017)				
E-5 – Źródło danych o skuteczności (Hunt 2018)				
U1 – Użyteczności stanów zdrowia; Wariant minimalny (wzrost użyteczności po wygojeniu rany – 0,070)				
U2 – Użyteczności stanów zdrowia; Wariant maksymalny (Wzrost użyteczności po wygojeniu rany – 0,084)				
Z-1 – Margines opatrunku (1 cm)				
Z-2 – Margines opatrunku (3 cm)				
Z-3 – Liczba zmian opatrunków w tygodniu (co 2 dni; średnio 3,5 razy w tygodniu)				
Z-4 – Liczba zmian opatrunków w tygodniu (co 4 dni; średnio 1,75 razy w tygodniu)				
Z-5 – Liczba zmian opatrunków w tygodniu (w ramieniu THS codziennie, w ramieniu bez THS co 3 dni)				
Z-6 – Liczba zmian opatrunków w tygodniu (w ramieniu THS co 3 dni, w ramieniu bez THS co 7 dni)				
K-1 – Udział opatrunków nierefundowanych ( )				
K-2 – Udział opatrunków nierefundowanych ( )				
K-3 – Koszt 1 cm <sup>2</sup> opatrunku; Wariant minimalny (średnia -20%)				
K-4 – Koszt 1 cm <sup>2</sup> opatrunku; Wariant maksymalny (średnia +20%)				
K-5 – Średni koszt wymiany opatrunku (36 zł)				
W-1 – Średni wastage podczas aplikacji Granulox (Brak wastage)				
W-2 – Średni wastage podczas aplikacji Granulox (Odpowiadający zużyciu na 6 cm <sup>2</sup> )				
W-3 – Odsetek pacjentów nawracających, u których występuje wastage Granulox na poziomie opakowań (0%)				
W-4 – Odsetek pacjentów nawracających, u których występuje wastage Granulox na poziomie opakowań (100%)				

### 5.3 Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Definicja populacji docelowej została ograniczona do pacjentów z ranami przewlekłymi niegojącymi się pomimo stosowania terapii standardowej. Takie brzmienie jest niezgodne z definicją populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym. Jednakże biorąc pod uwagę wyjaśnienia wnioskodawcy, opisane szerzej w Tabeli 20 można uznać, że populacja jest zgodna z wnioskiem.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Obecnie brak jest refundowanych terapii mogących stanowić komparator dla wyrobu Granulox. Ponadto dostępne dane nie umożliwiają określenia w sposób jednoznaczny, czy wyrób Granulox zastąpi nierefundowane



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		tlenoterapie miejscowe stosowane w leczeniu ran. Tym samym wybór placebo jako komparatora należy uznać za zasadny.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przeprowadzono analizę porównawczą kosztów. Jednakże zdaniem analityków Agencji nie ma mocnego uzasadnienia przeprowadzenia tego typu analizy co opisano szerzej na początku rozdziału 5.2.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Skuteczność THS vs brak THS zaczerpnięto z badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego i włączonych do AKL.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęty 2-letni horyzont czasowy w wariancie podstawowym analizy pozwalał na ocenę różnic między wynikami i kosztami wnioskowanej technologii medycznej i komparatora.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	?	Z uwagi na krótki horyzont czasowy (2 lata), dyskontowanie uwzględniono wyłącznie w wariancie analizy wrażliwości.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/?	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było niepewnością. Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Zdaniem wnioskodawcy analiza probabilistyczna skutkowałaby niepewną estymacją prawdopodobieństwa opłacalności.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 67 i 69 analizy ekonomicznej):

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

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Niepewność AE wiąże się również z przyjętą częstością wymiany opatrunków w przypadku stosowania i niestosowania wyrobu Granulox w procesie leczenia ran. Wnioskodawca w ramach wariantu podstawowego przyjął, że częstość wymiany opatrunków w obu ramionach jest taka sama (co 3 dni, średnio 2,33 razy w tygodniu). W wariantach analizy wrażliwości, w których testowano częstszą zmianę opatrunków w ramieniu z Granulox niż w ramieniu bez Granulox, odnotowano

Istnieje niepewność co do częstości wymiany opatrunków, a tym samym stosowania wyrobu Granulox, w praktyce klinicznej. W badaniach randomizowanych, poza badaniem HAWS 2021, preparat Granulox stosowano codziennie. Natomiast w badaniach obserwacyjnych i w badaniu HAWS 2021 Granulox stosowano raz na 3 dni. Jednocześnie zgodnie z IFU „produkt należy nakładać przy każdej zmianie opatrunku lub co najmniej raz na trzy dni”. Z uwagi na powyższe istnieje niepewność co do średniej częstości stosowania wyrobu Granulox w praktyce klinicznej, w przypadku objęcia go refundacją.

- Kolejne ograniczenie wynika z niepewności w zakresie odsetka osób, którzy będą stosowali samodzielnie wyrób Granulox. W AE przyjęto na podstawie doświadczeń ekspertów, że w przypadkach wymiana opatrunków prowadzona jest samodzielnie przez pacjenta. Powyższe założenie przyjęto w obu ramionach modelu. Natomiast zgodnie z zapisami IFU Granulox może być stosowany przez personel medyczny lub osoby niewykwalifikowane pod nadzorem pracowników ochrony zdrowia. Tym samym zgodnie z IFU przy aplikacji wyrobu potrzebne jest wsparcie pracowników ochrony zdrowia.

W opinii ankietowanego przez Agencję eksperta obecnie samodzielna wymiana opatrunków jest prowadzona przez 30% pacjentów, a 20% pacjentów korzysta z opieki pielęgniarki przy wymianie opatrunków w domu. Ponadto ekspert wskazał, że potencjalnym problemem ze stosowaniem wyrobu Granulox może być *brak prawidłowego oczyszczenia łożyska rany z martwicy oraz biofilm w ranie przed aplikacją* oraz że wyrób jest na tyle bezpieczny i łatwy w użyciu, że może być stosowany przez pacjenta w domu.

Należy również wspomnieć, że zgodnie z dokumentem „Granulox User Guidance” zamieszczonym na stronie producenta<sup>2</sup>, preparat Granulox może być stosowany na rany po uprzednim ich oczyszczeniu i opracowaniu (usunięciu infekcji, nadmiaru wydzieliny, biofilmu oraz martwicy).

Biorąc powyższe pod uwagę, wydaje się, że w przypadku pacjentów stosujących wyrób Granulox, częstość korzystania z pomocy pracowników ochrony zdrowia przy zmianie opatrunku, a tym samym nałożeniu wyrobu Granulox, może być większa niż u osób niekorzystających z tego wyrobu. Ponadto zmiana opatrunku jest wykonywana nie tylko w ambulatorium, ale również przez pracownika medycznego w domu pacjenta, co nie zostało uwzględnione w modelu. Tym samym w opinii analityków Agencji koszty po stronie NFZ w tym zakresie mogą być niedoszacowane w analizie wnioskodawcy.

### 5.3.2 Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (str. 67 analizy ekonomicznej):

- Analizę przeprowadzono na podstawie analizy klinicznej. W związku z tym ograniczenia analizy klinicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest wykorzystanie jako źródła danych o skuteczności porównywanych terapii prospektywnych badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną (Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018). Ograniczenie jakości danych wynika z samego projektu badań (brak randomizacji i zaślepienia), a także charakteru grupy kontrolnej (historyczna grupa osób leczonych w danych ośrodkach rok przed przeprowadzeniem badań dla wyrobu Granulox). Ponadto w badaniach nie przedstawiono szczegółowego opisu wyboru pacjentów do grup kontrolnych. Tym samym istnieją obawy co do bezstronności w selekcji pacjentów.

Dodatkowo populacja w dwóch z trzech badań uwzględnionych w modelu (Hunt 2017 i Hunt 2018) nie odpowiada w pełni populacji, dla której w szczególności dedykowany jest wnioskowany wyrób medyczny. 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 przede wszystkim w leczeniu owrzodzeń: żylnych kończyn dolnych, tętniczych kończyn dolnych, mieszanych kończyn dolnych i w zespole stopy cukrzycowej, które są trudniejsze w leczeniu, a także we wtórnym gojeniu ran pooperacyjnych i odleżyn.

Ponadto analiza wrażliwości wskazała, że zmiana źródła danych o skuteczności znacznie wpływa na wyniki modelu. Przy uwzględnieniu danych z badania Hunt 2018 terapia Granulox + SoC

- Wątpliwy jest również sposób szacowania zużycia wyrobu Granulox w modelu. Wynika on z początkowej wielkości rany, szybkości gojenia się rany oraz częstości wymiany opatrunku/podania wyrobu Granulox. Średnią początkową wielkość rany oraz częstość wymiany opatrunków ustalono na podstawie opinii ekspertów a skuteczność terapii na podstawie badań obserwacyjnych. W przypadku terapii w postaci sprayu lub maści, gdzie nie ma ustalonego dawkowania w postaci zalecanej dawki dobowej, najlepszym rozwiązaniem jest korzystanie z zużycia zasobów raportowanego w badaniach pierwotnych. Z tego względu zużycie wyrobu Granulox, np. w postaci liczby zużytych opakowań wyrobu na terapię, wykazane w modelu powinno być porównane z zużyciem obserwowanym w badaniach, żeby potwierdzić wiarygodność modelu w tym zakresie.
- Ponadto ograniczeniem analizy jest ustalenie wartości niektórych parametrów na podstawie ankiety przeprowadzonej przez ekspertów. Dane zebrane w ten sposób obarczone są niepewnością z uwagi na subiektywność opinii ekspertów. W badaniu ankietowym przeprowadzonym przez wnioskodawcę wzięli udział: [redacted]. Wnioskodawca przedstawił formularz ankiety oraz odpowiedzi poszczególnych ekspertów na pytania z ankiety. Jednakże przy szacowaniu wartości średnich z odpowiedzi ekspertów wnioskodawca nie uwzględnił odpowiedzi eksperta z dziedziny chirurgii dziecięcej, wskazując, że *populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli (...)*. W opinii analityków Agencji wnioskowane wskazanie nie ogranicza stosowania wyrobu Granulox tylko do osób dorosłych. Ponadto ekspert ankietowany przez Agencję wskazał, że Granulox może być stosowany w populacji pediatrycznej *np. na oddziale oparzeniowym, powikłanych ranach pooperacyjnych, odleżynach*.

### 5.3.3 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz walidację konwergencji.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez wprowadzenie skrajnych wartości, sprawdzenie kodu źródłowego pod kątem błędów syntaktycznych oraz testowanie powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Jednakże nie załączono raportu z walidacji modelu, tak aby można było prześledzić kolejne działania.

Wnioskodawca wskazał, że walidacja zewnętrzna nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych badań rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających efektywność analizowanych interwencji w dłuższym niż 26-28 tyg. okresie obserwacji.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wyrobu Granulox w ocenianej populacji. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.05.2021 r. Odnaleziono 4 analizy ekonomiczne. We wszystkich analizach stosowanie preparatu Granulox skutkowało skróceniem czasu leczenia rany oraz zmniejszeniem kosztów opatrunków i opieki medycznej. Jedną z odnalezionych analiz została przeprowadzona techniką użyteczności kosztów (Bojke 2019). Wyniki analizy Bojke 2019 wskazały na dominację terapii standardowej + Granulox względem samej terapii standardowej. W rocznym horyzoncie czasowym różnica w QALY między analizowanymi interwencjami wynosiła 0,017 na korzyść ramienia THS. [redacted]

Skrócone wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej. Należy jednak zwrócić uwagę, iż większość odnalezionych analiz ekonomicznych bazowała w zakresie pozyskania danych o skuteczności porównywanych terapii na wynikach badań obserwacyjnych.

Tabela 53. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych odnalezionych przez wnioskodawcę

Publikacja	Metodologia	Główne wyniki (THS vs brak THS)
<p>Bojke 2019</p> <p><u>Finansowanie:</u> praca finansowana przez InFirst Healthcare, dystrybutora wyrobu Granulox w Wielkiej Brytanii</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><b>Interwencje:</b> terapia standardowa + Granulox vs terapia standardowa</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z owrzodzeniami stopy cukrzycowej</p> <p><b>Technika analityczna:</b> model Markowa; analiza kosztów-użyteczności</p> <p><b>Horyzont:</b> 1 rok, cykl tygodniowy</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> nd</p> <p><b>Kraj:</b> Wielka Brytania</p> <p><b>Perspektywa:</b> płatnika publicznego</p> <p><b>Źródło danych o skuteczności:</b> Hunt 2016</p> <p><b>Składowe kosztów:</b> koszt Granulox, koszt opatrunków, koszt produktów do oczyszczenia rany, koszt zmiany opatrunków</p>	<p>Ramię terapii standardowej + Granulox:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QALY – 0,668</li> <li>• koszt – 3945 £ (22 050 zł)<sup>10</sup></li> </ul> <p>Ramię terapii standardowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QALY – 0,651</li> <li>• koszt – 6813 £ (38 081 zł)</li> <li>•</li> </ul> <p>Wyniki inkrementalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• różnica efektów – 0,017 QALY</li> <li>• różnica kosztów – -2868 £ (16 030 zł)</li> </ul> <p>Ponieważ terapia aerozolem z hemoglobina wiąże się z wyższym zyskiem QALY i niższymi kosztami, terapia zdominowała standardową terapię.</p> <p>Wyniki analizy probabilistycznej wskazały, że terapia standardowa + Granulox jest opłacalna z ok. 100% prawdopodobieństwem, a z 99,6% prawdopodobieństwem jest terapią dominującą.</p> <p><u>Podsumowanie:</u> terapia standardowa z wyrobem Granulox okazała się terapią dominującą nad terapią standardową w leczeniu owrzodzeń zespołu stopy cukrzycowej.</p>
<p>Elg 2019</p> <p><u>Finansowanie:</u> bd</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><b>Interwencje:</b> terapia standardowa + Granulox vs terapia standardowa</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z ranami przewlekłymi o dowolnej etiologii</p> <p><b>Technika analityczna:</b> analiza kosztów-efektywności, analiza prognozy rentowności (analiza ta miała na celu oszacowanie liczby tygodni wymaganych, aby skumulowany koszt opatrunków + Granulox w grupie interwencji był równy kosztowi opatrunków w grupie kontrolnej)</p> <p><b>Horyzont:</b> 26 tygodni, cykl tygodniowy</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> nd</p> <p><b>Kraj:</b> Wielka Brytania</p> <p><b>Perspektywa:</b> płatnika publicznego (podstawowa opieka zdrowotna)</p> <p><b>Źródło danych o skuteczności:</b> Hunt 2017 (dane surowe)</p> <p><b>Składowe kosztów:</b> koszt Granulox, koszt opatrunków (pierwotnych i wtórnych)</p>	<p>Ramię terapii standardowej + Granulox:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba osób z wyleczoną raną – 45/50 (90%)</li> <li>• liczba tygodni z wyleczoną raną – 874</li> <li>• koszt opatrunków + Granulox – 6953 £ (38 863 zł)</li> <li>• liczba wizyt pielęgniarki – 997</li> </ul> <p>Ramię terapii standardowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba osób z wyleczoną raną – 19/50 (38%)</li> <li>• liczba tygodni z wyleczoną raną – 278</li> <li>• koszt opatrunków + Granulox – 9547 £ (53 362 zł)</li> <li>• liczba wizyt pielęgniarki – 2430</li> </ul> <p>ICER (koszt inkrementalny za dodatkowy tydzień wyleczenia rany za pomocą terapii standardowej + Granulox) jest ujemny (dominujący).</p> <p>Całkowite koszty terapii w przeliczeniu na tydzień były niższe od 6 tyg. terapii, a próg rentowności uzyskano w 10,2 tyg.</p> <p><u>Podsumowując:</u> terapia standardowa z wyrobem Granulox okazała się terapią dominującą nad terapią standardową w leczeniu ran przewlekłych o różnej etiologii. Co oznacza więcej tygodni z całkowitym wygojeniem przy niższym całkowitym koszcie opatrunków (w tym koszcie aplikacji aerozolu z hemoglobina).</p>

<sup>10</sup> Przeliczone dla kursu średniego funta szterlinga z dnia 2 maja 2022 r. podanego na stronie internetowej NBP (1 GBP = 5,5894 PLN)

Źródło: <https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html>



Publikacja	Metodologia	Główne wyniki (THS vs brak THS)
<p>Brüggenjürgen 2017</p> <p><u>Finansowanie:</u> SastoMed GmbH</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><b>Interwencje:</b> terapia standardowa + Granulox vs terapia standardowa</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z owrzodzeniami stopy cukrzycowej</p> <p><b>Technika analityczna:</b> Model Markowa; analiza kosztów</p> <p><b>Horizont:</b> 28 tygodni; cykl 4–tygodniowy</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> nd</p> <p><b>Kraj:</b> Niemcy</p> <p><b>Perspektywa:</b> płatnik publiczny</p> <p><b>Źródło danych o skuteczności:</b> Hunt 2016</p> <p><b>Składowe kosztów:</b> koszt Granulox, koszt roztworów do płukania, koszt opatrunku, koszt pracy pielęgniarki, koszt pracy lekarza, koszt antybiotykoterapii w przypadku ran zakaźnych, koszt hospitalizacji w przypadku amputacji</p>	<p>Koszty całkowite:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia standardowa – 1737 € (8130 zł)<sup>11</sup>, w tym koszt opatrunków i personelu medycznego 806 € (3773 zł)</li> <li>• terapia standardowa + Granulox – 1027 € (4807 zł), w tym koszt opatrunków i personelu medycznego 474 € (2219 zł)</li> </ul> <p><u>Podsumowując:</u> dodanie produktu Granulox do terapii standardowej powoduje redukcję kosztów dla płatnika publicznego.</p>
<p>Eiff 2013</p> <p><u>Finansowanie:</u> bd</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> bd</p>	<p><b>Interwencje:</b> terapia konwencjonalna vs metoda hydroaktywna vs terapia z dodanym Granulox</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z ranami przewlekłymi o dowolnej etiologii</p> <p><b>Technika analityczna:</b> analiza kosztów-korzyści*</p> <p><b>Horizont:</b> 301 dni</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> nd</p> <p><b>Kraj:</b> Niemcy</p> <p><b>Perspektywa:</b> społeczna</p> <p><b>Źródło danych o skuteczności:</b> opisy przypadków</p> <p><b>Składowe kosztów:</b> koszt Granulox, koszt opatrunku, zmiany opatrunku, koszty administracyjne/koordynacyjne</p>	<p>Całkowite koszty w przeliczeniu na 1 zmianę opatrunku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia konwencjonalna – 4960,48 € (23 218 zł)<sup>11</sup></li> <li>• metoda hydroaktywna – 809,47 € (3789 zł)</li> <li>• terapia skojarzona z Granulox – 630,77 € (2952 zł)</li> </ul> <p>Zmiana terapii standardowej na terapię z dodatkiem Granulox w 210. dniu terapii vs terapia standardowa (301 dni):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skrócenie czasu terapii o 31 dni,</li> <li>• oszczędności kosztów 13,3 zmian opatrunków (materiały + praca personelu) – 274,91 € (1287 zł)</li> <li>• w przypadku ekstrapolacji dla 3000 osób – oszczędności 824 730 € (ok. 3,9 mln zł) (materiały + praca personelu)</li> </ul> <p>Terapia standardowa (301 dni) vs terapia z dodatkiem Granulox:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skrócenie czasu terapii o 251 dni,</li> <li>• oszczędności kosztów 107,57 zmian opatrunków (materiały + praca personelu) – 2223,50 € (10 407 zł)</li> <li>• w przypadku ekstrapolacji dla 3000 osób – oszczędności 6 670 500 € (ok. 31,2 mln zł) (materiały + praca personelu)</li> </ul> <p><u>Podsumowując:</u> Granulox skraca czas leczenia rany i jest tańszy od alternatywnych interwencji.</p>

\*w publikacji określona jako analiza procesu ważona ryzykiem (ang. risk-weighted process analysis, RPA) uwzględniająca jakość, ryzyko i koszty porównywanych technologii

Skróty: ICUR – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years), ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost-effectiveness ratio), THS – aerozol z hemoglobina do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

Analizy Agencji odnaleźli ponadto wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez producenta wyrobu Granulox i wykorzystanej przez Scottish Health Technologies Group, szkocką agencję oceny technologii medycznych, doradzającą NHS Scotland w zakresie korzystania z nowych i istniejących technologii medycznych (z wyłączeniem leków), na potrzeby przygotowania przeglądu innowacyjnych technologii medycznych (ang. Innovative Medical Technology Overview). Wskazano, że analiza ekonomiczna dostarcza dowodów na to, że wyrób Granulox może być skuteczny i przynosić oszczędności zasobów w ramach NHS Scotland. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>11</sup> Przeliczone dla kursu średniego euro z dnia 2 maja 2022 r. podanego na stronie internetowej NBP (1 EUR = 4,6806 PLN)

Źródło: <https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html>



Tabela 54. Zestawienie wyników dodatkowych analiz ekonomicznych odnalezionych przez analityków Agencji

Publikacja	Metodologia	Główne wyniki (THS vs brak THS)
SHTG Granulox 2016  <u>Finansowanie:</u> producent wyrobu	<b>Interwencje:</b> terapia standardowa + Granulox vs terapia standardowa <b>Populacja:</b> pacjenci z owrzodzeniami stopy cukrzycowej i pacjenci z ranami przewlekłymi <b>Tęchnika analityczna:</b> analiza kosztów <b>Horyzont:</b> 6 miesięcy <b>Dyskontowanie:</b> nd <b>Kraj:</b> Anglia <b>Perspektywa:</b> płatnika publicznego <b>Źródło danych o skuteczności:</b> Hunt 2016 i Hunt 2017 <b>Składowe kosztów:</b> koszt Granulox, koszt opatrunków, koszt zmiany opatrunków	<p>Odnotowano różnicę kosztów pomiędzy ramionami. Główną przyczyną różnicy kosztów był czas terapii, który determinuje liczbę zmian opatrunków. Każda zmiana opatrunku wiąże się z dodatkową wizytą pielęgniarki i materiałem opatrunkowym. Krótszy średni czas do osiągnięcia całkowitego wygojenia rany przy stosowaniu wyrobu Granulox, a tym samym krótszy czas trwania terapii, skutkował mniejszym zużyciem zasobów w porównaniu z grupą bez Granulox.</p> <p>Granulox okazał się terapią skuteczniejszą i tańszą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w populacji z owrzodzeniem stopy cukrzycowej dodanie Granulox do terapii standardowej wiązało się z oszczędnościami śr. 2,330 £ (13 zł) na pacjenta w okresie 6 miesięcy;</li> <li>w populacji z przewlekłymi ranami dodanie Granulox do terapii standardowej wiązało się z oszczędnościami śr. 1,469 £ (8 zł) na pacjenta w okresie 6 miesięcy.</li> </ul> <p>Ograniczeniem analizy kosztów jest korzystanie z danych z badań obserwacyjnych. Uwzględnienie retrospektywnych grup kontrolnych oraz brak opisu wyboru pacjentów do grupy kontrolnej budzi obawy o stronniczość selekcji pacjentów. Może to prowadzić do przeszacowania potencjalnych oszczędności. Analiza wrażliwości dostarczona przez producenta wykazała, że wyniki analizy były odporne na potencjalne przeszacowanie efektu leczenia. Na przykład różnica w czasie gojenia się ran między ramieniem Granulox a ramieniem kontrolnym musiałaby zostać przeszacowana o około 50%, aby technologia przestała przynosić oszczędności. Ponadto oczekuje się zwiększenia oszczędności w przypadku wydłużenia horyzontu czasowego z 6 do 12 miesięcy.</p>

Skróty: THS – aerozol z hemoglobina do stosowania miejscowego (ang. topical haemoglobin spray)

### 5.3.4 Obliczenia własne Agencji

Niepewności co do oszacowanych wyników AE zostały skomentowane w rozdziałach powyżej. Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili wariant oszacowań przy uwzględnieniu:

- horyzontu czasowego wynoszącego 26 tygodni (wyniki wyłącznie z okresu trwania badań obserwacyjnych, usunięcie niepewności związanej z ekstrapolacją wyników badań poza ich horyzont),
- częstości wymiany opatrunków/podania wyrobu Granulox co 2 dni (średnia między minimalną tj. co 1 dzień, a maksymalną tj. co 3 dni, częstością zmiany opatrunków odnotowaną w badaniach pierwotnych), większa niż w ramieniu SoC (co 3 dni),
- skuteczności porównywanych terapii na podstawie badania Hunt 2016 (skuteczność w populacji pacjentów z owrzodzeniami stopy cukrzycowej, która stanowi znaczny udział populacji docelowej wg eksperta ankietowanego przez Agencję oraz która może w lepszym stopniu odpowiadać skuteczności wyrobu Granulox w leczeniu owrzodzeń nóg tj. drugiej dużej podgrupie populacji docelowej, niż wyniki badań Hunt 2017 i Hunt 2018, przeprowadzone w populacji z różnymi typami ran).

Pozostałe założenie AE pozostawiono bez zmian. Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu powyższych założeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości AE przeprowadzonej przez analityków Agencji

Parametr	THS	brak THS
Koszt Granulox (zł)		
Całkowity koszt leczenia (zł)		
Całkowity koszt inkrementalny (zł)		
Efekt (QALY)		
Efekt inkrementalny (QALY)		
ICUR (zł/QALY)		
Wartość progowa ceny zbytu netto (zł)		

Parametr	THS	brak THS
Koszt Granulox (zł)		
Całkowity koszt leczenia (zł)		
Całkowity koszt inkrementalny (zł)		
Efekt (QALY)		
Efekt inkrementalny (QALY)		
ICUR (zł/QALY)		
Wartość progowa ceny zbytu netto (zł)		

Przy uwzględnieniu powyższych założeń, z perspektywy NFZ, oszacowany ICUR wyniósł [redacted] o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 zł/QALY). Natomiast wartość progowa ceny zbytu wyniosła [redacted]

Z perspektywy wspólnej, oszacowany ICUR wyniósł [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast wartość progowa ceny zbytu wyniosła [redacted].

## 5.4 Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności wprowadzenia do refundacji aptecznej wyrobu Granulox w terapii ran przewlekłych. Wyrób Granulox ma być stosowany jako terapia dodana do terapii standardowej (SoC). Za komparator przyjęto terapię standardową bez wyrobu Granulox. Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką użyteczności kosztów. Dodatkowo przeprowadzono porównawczą analizę kosztów.

Analiza kosztów użyteczności wykazała, że w 2-letnim horyzoncie czasowym, Granulox + SoC jest [redacted]

Z perspektywy płatnika publicznego:

- różnica kosztów między ramionami wyniosła [redacted];
- ICUR wyniósł [redacted];
- progowa cena zbytu netto wyniosła [redacted].

Z perspektywy wspólnej:

- różnica kosztów między ramionami wyniosła [redacted];
- [redacted];
- progowa cena zbytu netto wyniosła [redacted].

Głównym czynnikiem determinującym w modelu koszty leczenia ran przewlekłych jest czas do wyleczenia rany i procentowe zmniejszenie powierzchni rany. W przypadku stosowania THS + SoC w modelu dochodzi do znaczącego skrócenia czasu do wygojenia rany, jak również do szybszego zmniejszania powierzchni rany, względem samej terapii standardowej.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ wskazują, iż w [redacted]

- [redacted]

Jednakże należy wskazać, że

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest wykorzystanie jako źródła danych o skuteczności porównywanych terapii prospektywnych badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną (Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018). Ograniczenie jakości danych wynika z samego projektu badań (brak randomizacji i zaślepienia), a także charakteru grupy kontrolnej (historyczna grupa osób leczonych w danych ośrodkach rok przez przeprowadzeniem badań dla wyrobu Granulox) oraz charakterystyki pacjentów włączanych do badań (w badaniach Hunt 2017 i Hunt 2018 największy udział stanowili pacjenci z ranami urazowymi). Uwzględnienie powyższych danych, z uwagi na ich ograniczenia, może skutkować przeszacowaniem potencjalnych korzyści.

Ponadto wśród ograniczeń należy wskazać niepewności wynikające z:

- ekstrapolacji wyników badań poza okres obserwacji w badaniach,
- założeń w zakresie wielkości i zużycia opatrunków,
- kosztu opatrunków,
- założeń co do częstości zmian opatrunków (a tym samym częstości stosowania wyrobu Granulox),
- przyjętego odsetka osób, które będą samodzielnie stosowały wyrób Granulox.

Niepewność wyników AE związana jest również z szacowaną ilością wyrobu Granulox potrzebną na czas terapii. Ilość zużywanego produktu w modelu nie bazuje na wartościach obserwowanych w badaniach pierwotnych, ale jest obliczana na podstawie przyjętych założeń co do wielkości rany, częstości wymiany opatrunków i skuteczności terapii. Z uwagi na powyższe analitycy Agencji przeprowadzili własny wariant oszacowań AE, przy uwzględnieniu 26-tygodniowego horyzontu czasowego analizy, większej częstości wymiany opatrunków w ramieniu Granulox (co 2 dni w ramieniu THS vs co 3 dni w ramieniu bez THS) oraz skuteczności z badania Hunt 2016, przeprowadzonego w populacji pacjentów z owrzodzeniami w ZSC. Z oszacowań wynika,

Wariant przeprowadzony przez analityków Agencji niweluje niepewność związaną z ekstrapolacją danych, uwzględnia średnią częstość wymiany opatrunków/stosowania wyrobu Granulox w badaniach oraz uwzględnia skuteczność wyrobu Granulox odnotowaną dla dużej podgrupy wnioskowanej populacji.

Wyniki innych odnalezionych analiz ekonomicznych wskazują, że stosowanie preparatu Granulox skutkowało skróceniem czasu leczenia rany oraz zmniejszeniem kosztów opatrunków i opieki medycznej. Należy jednak zwrócić uwagę, iż większość odnalezionych analiz ekonomicznych bazowała, podobnie jak oceniana analiza ekonomiczna, w zakresie pozyskania danych o skuteczności porównywanych terapii na wynikach badań obserwacyjnych. Tym samym również w ich przypadku wyniki obarczone są niepewnością z uwagi na źródło danych.

## 6 Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet (AWB) i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1 Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wyrobu medycznego Granulox (aerozol z hemoglobina do stosowania miejscowego) 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).

##### Populacja

Populacja docelowa obejmuje 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) nieobjętymi się pomimo stosowania terapii standardowej.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od 1 stycznia 2022 r. do 31 grudnia 2023 r.).

##### Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem

[Redacted text]

##### Scenariusze analizy

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy.

##### Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji wyrobu medycznego Granulox w populacji docelowej. Założono, że płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z jego stosowaniem.

##### Scenariusz nowy

Scenariusz nowy zakłada objęcie refundacją wyrobu medycznego Granulox. Rozpowszechnienie wyrobu medycznego Granulox w populacji docelowej przyjęto na poziomie [Redacted], bazując na opiniach ekspertów oraz aktualnym rozpowszechnieniu wyrobu Granulox w populacji docelowej. Z uwagi na fakt, że Granulox należy stosować w połączeniu z opatrunkami nieokluzyjnymi przyjęto na podstawie opinii ekspertów, że stopień wyparcia opatrunków okluzyjnych z rynku [Redacted]. Tym samym częstość stosowania opatrunków okluzyjnych w scenariuszu istniejącym wyniesie [Redacted] (analiza danych DGL), a w scenariuszu nowym wśród leczonych terapią standardową wyniesie [Redacted].

Dodatkowo w AWB przyjęto na podstawie opinii ekspertów, że

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, Granulox nie będzie powodował zmniejszenia częstości stosowania w leczeniu ran przewlekłych innych technologii medycznych (za wyjątkiem opatrunków okluzyjnych).

### Metodyka analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej;
2. Modelowanie przebiegu pacjentów w kolejnych tygodniach scenariusza istniejącego przy uwzględnieniu założeń analizy ekonomicznej w zakresie przebiegu leczenia (efektywności terapii i zużycia zasobów);
3. Wyniki modelowania w zakresie zużycia opatrunków finansowanych w leczeniu ran przewlekłych ze środków publicznych w latach 2022–2023 porównano z prognozą sprzedaży opatrunków refundowanych przeprowadzoną na podstawie danych NFZ i przeprowadzono kalibrację założeń modelu w zakresie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie oraz odpowiednich założeń zaczerpniętych z analizy ekonomicznej, umożliwiającą uzyskanie wyników modelowania spójnych z prognozą danych NFZ;
4. Skalibrowany model wykorzystano do zmodelowania przepływ pacjentów w kolejnych tygodniach analizy dla scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego przy uwzględnieniu zakładanego rozpowszechnienia wyrobu Granulox;
5. Obliczono przewidywane wydatki NFZ dla scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego, a następnie wyznaczono wydatki inkrementalne.

### Warianty analizy

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testował zmienność następujących parametrów modelu:

- Wariant R1 i R2: chorobowość roczna/ margines opatrunku,
- Wariant P1 i P2: liczebność populacji,
- Wariant C1 i C2: rozpowszechnienie Granulox,
- Wariant D1 i D2: wzrost liczby pacjentów leczonych w ramach NFZ,
- Wariant O1 i O2: docelowy poziom wyparcia opatrunków okluzyjnych przez Granulox,
- Wariant Ch1 i Ch2: średnia początkowa powierzchnia rany,
- Wariant E1 i E2: ekstrapolacje efektywności poza horyzont badań,
- Wariant Z1 i Z2: margines opatrunku,
- Wariant Z3 i Z4: liczba wymian opatrunku w tygodniu,
- Wariant K1 i K2: udział opatrunków nier refundowanych,
- Wariant K3 i K4: koszt 1 cm<sup>2</sup> opatrunku,
- Wariant K5: średni koszt wymiany opatrunku,
- Wariant W1 i W2: średni wastage podczas aplikacji Granulox,
- Wariant W3 i W4: odsetek pacjentów, u których występuje wastage Granulox na poziomie opakowań,
- Wariant H: początek horyzontu czasowego analizy.

## 6.1.2 Dane wejściowe do modelu

### Liczebność populacji docelowej

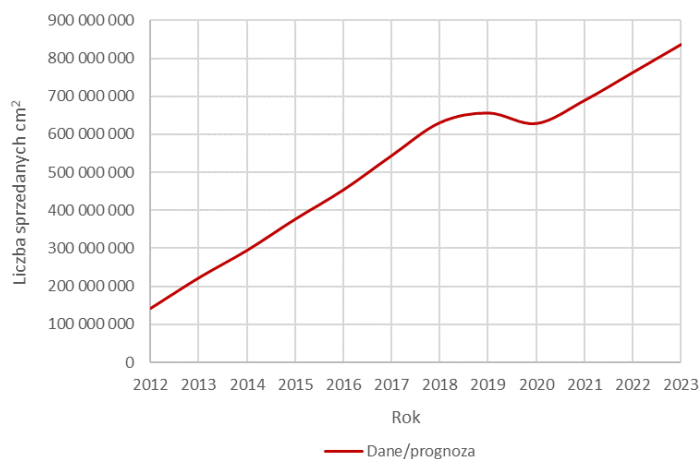
Wnioskodawca wskazał, iż: ze względu na brak dostępnych danych NFZ o liczbie pacjentów z ranami przewlekłymi leczonych w Polsce, a także brak danych epidemiologicznych odnoszących się do populacji Polski, wiarygodne oszacowanie liczebności populacji docelowej jest problematyczne.



Z uwagi na powyższe oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na danych NFZ z lat 2012–2020 dotyczących sprzedaży opatrunków refundowanych u pacjentów z ranami przewlekłymi oraz założeniach dotyczących przebiegu leczenia ran na poziomie pojedynczego pacjenta z analizy ekonomicznej.

Wnioskodawca wskazał, że z danych NFZ wynika, iż sprzedaż opatrunków refundowanych w ranach przewlekłych ulega zwiększeniu w kolejnych latach (z wyjątkiem 2020 r. co może być częściowo zdeterminowane pandemią COVID-19). W związku z powyższym przyjęto, że tempo wzrostu liczebności populacji docelowej (liczba nowych pacjentów w kolejnych latach) jest takie samo jak tempo wzrostu sprzedaży opatrunków refundowanych (patrz rysunek poniżej).

**Rysunek 2. Liczba sprzedanych cm<sup>2</sup> opatrunków refundowanych - dane NFZ za lata 2012-2021 i prognoza na lata 2022-2023 (Źródło: AE wnioskodawcy)**



Przeprowadzono kalibrację założeń analizy, mającą na celu uspoźnienie wyników prognozy w zakresie wielkości sprzedaży opatrunków refundowanych opartej na modelowaniu przeprowadzonym z uwzględnieniem założeń analizy ekonomicznej z prognozą sprzedaży przeprowadzoną bezpośrednio na podstawie danych NFZ. W ramach kalibracji jako parametry zmienne przyjęto liczebność populacji docelowej oraz wielkość marginesu opatrunku. Na potrzeby kalibracji rozważono 3 poziomy szerokości marginesu opatrunku – 1, 2, 3 cm. Kalibracji poddana została 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.

W wyniku kalibracji modelu uzyskano 3 warianty liczebności populacji docelowej: podstawowy, minimalny i maksymalny (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej).



### Zużycie zasobów

Zużycie produktu Granulox określono na podstawie informacji przedstawionych w instrukcji użytkownika, zgodnie z którą 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). W ramach analizy uwzględniono potencjalne straty THS

(ang. *wastage*) zarówno na poziomie pojedynczej aplikacji preparatu Granulox oraz na poziomie opakowania produktu.

Zużycie opatrunku (w cm<sup>2</sup>) przypadające na pojedynczą wymianę opatrunku oszacowano w oparciu o powierzchnię rany oraz przyjęty margines opatrunku. W analizie podstawowej założono średnią wielkość rany wynoszącą [REDACTED].

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem oszacowań analizy ekonomicznej. Tym samym założenia przyjęte w AWB dotyczące:

- przebiegu leczenia (zamiana rozmiar rany, % wygojonych ran),
- rozmiaru rany,
- marginesu opatrunku,
- częstości wymiany opatrunku,
- *wastage* THS na poziomie pojedynczej aplikacji oraz na poziomie opakowania Granulox,
- udziału poszczególnych opatrunków refundowanych (z wyłączeniem częstości w ramach scenariusza nowego w grupie nieleczonych THS),
- udziału opatrunków nierefundowanych u pacjentów leczonych w ramach NFZ,

są tożsame z opisanymi w rozdziale 5.1.2.

### Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne:

- koszt wnioskowanej technologii,
- koszt opatrunków (refundowanych i nierefundowanych),
- koszt wymiany opatrunków.

Założenia dotyczące kosztów są zgodne z założeniami analizy ekonomicznej, dlatego też kategorie kosztów uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane w rozdziale 5.1.2 dotyczą również analizy wpływu na budżet.

## 6.2 Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy, prognozowana [REDACTED]

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		[REDACTED]	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: THS – aerozol z hemoglobina do stosowania miejscowego (ang. *topical haemoglobin spray*)

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wyrobu medycznego Granulox we wnioskowanym wskazaniu, [REDACTED]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie podstawowym z perspektywy płatnika publicznego**

Kategoria kosztów	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Granulox	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opatrunków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt wymiany opatrunków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Granulox	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opatrunków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt wymiany opatrunków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki inkrementalne</b>				
Granulox	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opatrunków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt wymiany opatrunków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z perspektywy wspólnej wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wyrobu medycznego Granulox we wnioskowanym wskazaniu, [REDACTED]

**Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie podstawowym z perspektywy wspólnej**

Kategoria kosztów	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Granulox	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opatrunków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt wymiany opatrunków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Granulox	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opatrunków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt wymiany opatrunków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów				
Koszty całkowite				
<b>Wydatki inkrementalne</b>				
Granulox				
Koszt opatrunków				
Koszt wymiany opatrunków				
Koszty całkowite				

Na podstawie powyższych wyników można oszacować, że całkowite wydatki pacjentów w 1. roku refundacji wyrobu Granulox

### 6.3 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 60. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany wyrób medyczny zostały dobrze uzasadnione?	?	Oszacowanie liczebności populacji docelowej budzi pewne zastrzeżenia z uwagi na przyjętą metodykę. Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie kalibracji wyników AWB do danych sprzedażowych NFZ dotyczących refundacji opatrunków w 2017 r., a następnie wzrost liczebności populacji przyjęto zgodnie z trendem wzrostu sprzedaży opatrunków refundowanych. Z powyższych oszacowań uzyskano liczbę nowych ran w 2022 i 2023 r.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku wyrobów zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, Granulox nie będzie powodował zmniejszenia częstości stosowania innych niż opatrunki okluzyjne technologii medycznych. Obecnie nie są refundowane ze środków publicznych żadne inne technologie medyczne o podobnej zasadzie działania do wyrobu Granulox.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku wyrobów medycznych są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zgodnie z założeniami wnioskodawcy brak jest aktywnych komparatorów dla ocenianej technologii. Za komparator przyjęto placebo dodane do standardowej terapii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego wyrobu medycznego są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Wyrób Granulox nie jest objęty refundacją. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z ranami przewlekłymi opisano w rozdziale 3.3.1
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego wyrobu są spójne z danymi z wniosku?	?	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym zadeklarowana wielkość rocznych dostaw wyrobu Granulox w przypadku refundacji wynosi [redacted]. Wartości te pokrywają się oszacowaniami wariantu podstawowego analizy. W scenariuszu maksymalnym zakładającym rozpowszechnienie Granulox na poziomie [redacted] Zgodnie z modelem wnioskodawcy zapotrzebowanie w przypadku wystąpienia tego scenariusza może wynosić [redacted]. Tym samym zadeklarowana wielkość dostaw może być [redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		niewystarczająca w przypadku większego zapotrzebowania na wyrób Granulox.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego wyrobu spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego wyrobu do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (str. 46 analizy wpływu na budżet):

- Przepływ pacjentów modelowano z wykorzystaniem modelu analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami AWB.

#### Komentarz analityków:

Warto podkreślić, że niepewność wyników analizy ekonomicznej wynika z m.in. z danych wejściowych dotyczących skuteczności. Wnioskodawca wykorzystał w tym zakresie wyniki badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną. Ograniczenia powyższych badań zostały szerzej opisane w rozdziale 4.1.3.2. Przyjęte w modelu dane o skuteczności decydują o szybkości gojenia się ran wśród pacjentów leczonych wyrobem Granulox + terapią standardową i wśród pacjentów leczonych wyłącznie terapią standardową, a więc jednocześnie wpływają na koszty zużycia zasobów (koszt opatrunków i zmian opatrunków). Niepewność w zakresie czasu leczenia ran powyższymi terapiami wpływa na niepewność oszacowań kosztów inkrementalnych.

Ponadto należy zwrócić uwagę, iż parametrami niepewnymi w AE, mogących wpływać na wzrost kosztów po stronie płatnika publicznego są m.in.:

- częstość wymiany opatrunku wśród pacjentów stosujących wyrób Granulox (w wariancie podstawowym AE przyjęto jednakową częstość w obu ramionach modelu),
- częstość stosowania wyrobu Granulox przez pacjentów samodzielnie w domu (w wariancie podstawowym AE przyjęto, że w [ ] przypadków wymiana opatrunków prowadzona jest samodzielnie; ta wartość wydaje się znacznie zawyżona biorąc pod uwagę zapisy IFU „Granulox może być stosowany przez personel medyczny lub osoby niewykwalifikowane pod nadzorem pracowników służby zdrowia”).
- Wiarygodne oszacowanie liczebności populacji docelowej nie było możliwe ze względu na mocno ograniczoną dostępność danych. Podobnie uwzględniona wielkość i zużycie opatrunków charakteryzują się niepewnością ze względu na szereg czynników uniemożliwiających jednoznaczne określenie zużycia zasobów w tym zakresie. W ramach analizy wykorzystano kalibrację modelu dostosowując dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz marginesu opatrunku (2 najbardziej niepewne parametry analizy), celem uzyskania wyników modelowania z zakresie sprzedaży opatrunków zbieżnych z prognozą przeprowadzoną na podstawie danych sprzedażowych NFZ. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości parametrów, pozwalające zachować spójność z danymi sprzedażowymi NFZ.

#### Komentarz analityków:

Jak wspomniano powyżej oszacowanie liczebności populacji docelowej budzi pewne zastrzeżenia z uwagi na przyjętą metodykę.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy [ ] . Jednocześnie z danych NFZ wynika, że liczba pacjentów stosujących refundowane opatrunki we wskazaniu przewlekłe owrzodzenia wyniosła w 2018 r. 169 770 osób, a w 2019 r. 162 888 osób. W 2020 r. odnotowano zmniejszenie liczby osób do 147 129 co mogło być związane z pandemią COVID-19.



Jednakże można przypuszczać, że liczba osób stosujących refundowane opatrunki w przyszłości będzie rosła i w latach 2022-2024 przekroczy 170 tys. osób rocznie, [REDACTED]

- *Rozpowszechnienie THS w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.*

#### Komentarz analityków:

W opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę udział wyrobu Granulox w populacji docelowej mogłoby osiągnąć poziom [REDACTED]. Jednakże zdaniem wnioskodawcy [REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na powyższe prognozowany udział wyrobu Granulox został oszacowany, przy założeniu że [REDACTED]

[REDACTED]. Tym samym [REDACTED]. Z uwagi na powyższe rozpowszechnienie wyrobu Granulox przyjęto [REDACTED]

[REDACTED] W opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję rozpowszechnienie wyrobu Granulox może być różne w zależności od etiologii rany przewlekłej i wynieść od 2% w ranach pooperacyjnych do 5% w owrzodzeniach żylnych, tętniczych, mieszanych oraz owrzodzeniach w zespole stopy cukrzycowej.

- *Wzrost liczby pacjentów leczonych w ramach NFZ na skutek wprowadzenia refundacji THS oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.*

### **6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości**

W ramach AWB przeprowadzono analizę wrażliwości przy zmianie parametrów, których jak wskazał wnioskodawca, *nie udało oszacować się z wystarczającą precyzją lub pewnością*. Uzasadnienie zakresów zmienności poszczególnych parametrów można odnaleźć w AWB wnioskodawcy.

#### Perspektywa płatnika publicznego

Przeprowadzona analiza wrażliwości pozwala stwierdzić, że z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED]

Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego

Wariant analizy		Wariant minimalny				Wariant maksymalny			
		Wariant minimalny		Wariant maksymalny		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
		Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Analiza podstawowa		■	■	■	■	■	■	■	■
Chorobowość roczna	R1 - Wariant minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■
	R2 – Wariant maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczebność populacji (Liczba nowych ran)	P1 – Wariant minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■
	P2 – Wariant maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozpowszechnienie Granulox	C1 – Wariant minimalny ( )	■	■	■	■	■	■	■	■
	C2 – Wariant maksymalny ( )	■	■	■	■	■	■	■	■
Proporcja I. pacj. przechodzących z praktyki prywatnej do I. pacj. leczonych obecnie w ramach NFZ		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
Docelowy poziom wyparcia opatrunków okluzyjnych przez Granulox		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
Średnia początkowa powierzchnia rany		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
Ekstrapolacja efektywności poza horyzont badania	E1 – THS – wariant pesymistyczny, brak THS – wariant optymistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■
	E2 – THS – wariant optymistyczny, brak THS – wariant pesymistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■
Margines opatrunku	Z1 – 1 cm	■	■	■	■	■	■	■	■
	Z2 – 3cm	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczby wymian opatrunku w tygodniu		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
Udział opatrunków nierfundowanych		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt 1 cm2 opatrunku	K3 – Wariant minimalny (Średnia -20%)	■	■	■	■	■	■	■	■
	K4 – Wariant maksymalny (Średnia +20%)	■	■	■	■	■	■	■	■
Średni koszt wymiany opatrunku		■	■	■	■	■	■	■	■



Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej

Wariant analizy		Wariant minimalny				Wariant maksymalny			
		Wariant minimalny		Wariant maksymalny		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
		Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
<b>Analiza podstawowa</b>		■	■	■	■	■	■	■	■
Chorobowość roczna	R1 - Wariant minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■
	R2 – Wariant maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczebność populacji (Liczba nowych ran)	P1 – Wariant minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■
	P2 – Wariant maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozpowszechnienie Granulox	C1 – Wariant minimalny ( )	■	■	■	■	■	■	■	■
	C2 – Wariant maksymalny ( )	■	■	■	■	■	■	■	■
Proporcja I. pacj. przechodzących z praktyki prywatnej do I. pacj. leczonych obecnie w ramach NFZ		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
Docelowy poziom wyparcia opatrunków okluzyjnych przez Granulox		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
Średnia początkowa powierzchnia rany		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
Ekstrapolacja efektywności poza horyzont badania	E1 – THS – wariant pesymistyczny, brak THS – wariant optymistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■
	E2 – THS – wariant optymistyczny, brak THS – wariant pesymistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■
Margines opatrunku	Z1 – 1 cm	■	■	■	■	■	■	■	■
	Z2 – 3cm	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczby wymian opatrunku w tygodniu		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
Udział opatrunków nierefundowanych		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt 1 cm <sup>2</sup> opatrunku	K3 – Wariant minimalny (Średnia -20%)	■	■	■	■	■	■	■	■
	K4 – Wariant maksymalny (Średnia +20%)	■	■	■	■	■	■	■	■
Średni koszt wymiany opatrunku		■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy		[redacted]				[redacted]			
		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średni wstęgię podczas aplikacji Granulox	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów, u których występuje wstęgię Granulox na poziomie opakowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Początek horyzontu czasowego	H – 1 stycznia 2023*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*obliczenia przeprowadzono w sposób uproszczony

Poniżej przedstawiono wyniki najbardziej skrajnych wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej z podziałem na koszt wyrobu Granulox oraz całkowite koszty inkrementalne.

Tabela 64. Wyniki wariantów skrajnych analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej

Kategoria kosztów	[redacted]			
	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wariant podstawowy</b>				
Koszty wnioskowanej technologii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
Koszty wnioskowanej technologii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
Koszty wnioskowanej technologii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 6.3.3 Obliczenia własne Agencji

Niepewności co do oszacowanych wyników AWB zostały skomentowane w rozdziałach powyżej. Dodatkowo, podobnie jak w ramach oceny AE, analitycy Agencji przeprowadzili wariant oszacowań przy uwzględnieniu:

- częstości wymiany opatrunków/podania wyrobu Granulox co 2 dni (średnia między minimalną tj. co 1 dzień, a maksymalną tj. co 3 dni, częstością zmiany opatrunków odnotowaną w badaniach pierwotnych), większa niż w ramieniu SoC (co 3 dni),
- skuteczności porównywanych terapii na podstawie badania Hunt 2016 (skuteczność w populacji pacjentów z owrzodzeniami stopy cukrzycowej, która stanowi znaczny udział populacji docelowej wg eksperta ankietowanego przez Agencję oraz która może w lepszym stopniu odpowiadać skuteczności wyrobu Granulox w leczeniu owrzodzeń nóg tj. drugiej dużej części populacji docelowej, niż wyniki badań Hunt 2017 i Hunt 2018, przeprowadzone w populacji z różnymi typami ran).

Pozostałe założenie AWB pozostawiono bez zmian. Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu powyższych założeń przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości AWB przeprowadzonej przez analityków Agencji

Kategoria kosztów	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]				
Granulox	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt opatrunków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt wymiany opatrunków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty całkowite	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]				
Granulox	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt opatrunków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt wymiany opatrunków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty całkowite	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Przy uwzględnieniu powyższych założeń spodziewany jest [REDAKTOWANE]

#### 6.3.4 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Zgodnie z wytycznymi HTA Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji *Jeżeli decyzja w odniesieniu do finansowania rozważanej technologii może spowodować istotne wydatki pacjenta albo wykonano analizę wpływu na budżet z dodatkowej perspektywy, np. w przypadku, gdy finansowanie technologii może spowodować istotne konsekwencje dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, należy omówić wnioski wynikające z tych analiz, w tym istotne aspekty etyczne i społeczne.*

Zgodnie z analizą aspektów etycznych, społecznych i prawnych dokonaną przez wnioskodawcę objęcie refundacją wyrobu Granulox:

- pozwoli na zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej,
- niesie niewielkie ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjenta,
- pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.

#### 6.4 Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przyszłych wydatków płatnika publicznego (NFZ) oraz łącznie NFZ i pacjentów w przypadku objęcia refundacją wyrobu medycznego Granulox w 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) niegoczącymi się pomimo stosowania terapii standardowej w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, Granulox nie będzie powodował zmniejszenia częstości stosowania w leczeniu ran przewlekłych innych technologii medycznych (za wyjątkiem opatrunków okluzyjnych co związane jest z koniecznością stosowania wyrobu Granulox z opatrunkami nieokluzyjnymi). Jak opisano szerzej w rozdziale 3.6 aktualnie dostępne dane nie pozwalają wysunąć jednoznacznych wniosków co do zastępowania przez wyrób Granulox innych form tlenoterapii stosowanych przez pacjentów z ranami przewlekłymi.

W ramach analizy podstawowej oszacowano, że liczebność populacji docelowej [REDAKTOWANE]

Jednocześnie [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca założył udział wyrobu Granulox w populacji na poziomie [REDACTED]

Z perspektywy wspólnej prognozuje się [REDACTED]

Niepewność oszacowań AWB wynika m.in. z modelowania leczenia pacjentów z wykorzystaniem modelu analizy ekonomicznej. Z tego względu ograniczenia AE są również ograniczeniami AWB. Ponadto niepewność budzą oszacowania liczebności populacji. Z danych NFZ wynika, że liczba pacjentów stosujących refundowane opatrunki we wskazaniu przewlekłe owrzodzenia wyniosła w 2018 r. 169 770 osób, a w 2019 r. 162 888 osób (w 2020 r. odnotowano zmniejszenie liczby osób co mogło być związane z pandemią COVID-19). Tym samym można się spodziewać, że liczba osób stosujących refundowane opatrunki w przyszłości będzie rosła i w latach 2022-2024 przekroczy 170 tys. osób rocznie. Porównanie tych dane do oszacowań wnioskodawcy może wskazywać [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości wykazano, [REDACTED]

[REDACTED]. W powyższym wariantcie spodziewany [REDACTED]

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowy wariant AWB przy uwzględnieniu większej częstości wymiany opatrunków w ramieniu Granulox (co 2 dni w ramieniu THS vs co 3 dni w ramieniu bez THS) oraz skuteczności z badania Hunt 2016, przeprowadzonego w populacji pacjentów z owrzodzeniami w ZSC. Przy uwzględnieniu powyższych założeń spodziewany jest [REDACTED]

[REDACTED] Wariant przeprowadzony przez analityków Agencji uwzględnia średnią częstość wymiany opatrunków/stosowania wyrobu Granulox w badaniach oraz skuteczność wyrobu Granulox odnotowaną dla dużej podgrupy wnioskowanej populacji.

## 7 Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca wskazał rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego, w wielkości pozwalającej na pokrycie wydatków związanych z refundacją wyrobu Granulox.



Tabela 66. Oszczędności związane [redacted]

Substancja	Nazwa leku	Kod EAN	Data końca obowiązywania decyzji	Roczne oszczędności
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Oszczędności</b>				[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami AWB całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego związane z objęciem refundacją wyrobu Granulox [redacted]

[redacted]. Szczegółowy wynik inkrementalny AR zawiera tabela poniżej.

Tabela 67. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	I rok	II rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Uwagi do zaproponowanych rozwiązań:

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 roku [redacted]

[redacted]

Na podstawie danych dostępnych w domenie publicznej nie można stwierdzić czy [redacted]. Tym samym nie ma możliwości weryfikacji czy zaproponowane w analizie rozwiązanie faktycznie miało miejsce i czy pokryje prognozowane wydatki związane z refundacją wyrobu Granulox.

## 8 Opinie eksperckie odnośnie wnioskowanej technologii i problemu zdrowotnego

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych i jednej organizacji pacjenckiej. Otrzymano odpowiedź od jednego eksperta klinicznego oraz od przedstawiciela organizacji pacjenckiej. Odpowiedzi na pytania w ankiecie dotyczące wyrobu Granulox oraz problemu zdrowotnego przedstawiono w tabelach poniżej. Opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny wyrobów medycznych.

Tabela 68. Opinie na temat wyrobu medycznego Granulox

Zagadnienie	Odpowiedź
<b>Etap gojenia ran, na którym można zastosować wnioskowaną technologię</b>	<i>Po usunięciu tkanek martwiczych i po zwalczeniu cech infekcji wstępującej, czyli na etapie proliferacji.</i>
<b>Możliwość zmiany opatrunku z okluzyjnego na nieokluzyjny z użyciem wyrobu Granulox, na etapie gojenia rany przewlekłej, w którym utrzymanie wilgotnego środowiska odgrywa kluczową rolę w procesie leczenia</b>	<i>Tak możliwe, często nawet wskazane.</i>
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem wyrobu Granulox</b>	<i>Brak prawidłowego oczyszczenia łożyska rany z martwicy oraz biofilm w ranie przed aplikacją</i>
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	<i>nd</i>
<b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>Owrodzenia, których etiopatogeneza dotyczy zaburzeń ukrwienia czyli ZSC niedokrwiennej, mieszanej, owrodzenia goleni, odleżyny, oparzenia.</i>
<b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>nd</i>
<b>Opinia na temat możliwości samodzielnego zastosowania preparatu Granulox w warunkach domowych</b>	<i>Ekspert wskazał, że wyrób Granulox jest na tyle bezpieczny i łatwy w użyciu, że może być stosowany przez pacjenta w domu.</i>
<b>Możliwość zastosowania Granulox w populacji pediatrycznej</b>	<i>Tak, np. na oddziale oparzeniowym, powikłanych ranach pooperacyjnych, odleżynach.</i>
<b>Doświadczenia własne w zakresie stosowania preparatu Granulox</b>	<i>Zrekrutowano 10 pacjentów z owrzodzeniami żylnymi. Średnia powierzchnia owrzodzenia 13,5 cm<sup>2</sup>. Średni czas trwania choroby 12,3 roku. U 3 pacjentów pełne zagojenie w 6 tygodniu terapii, gdzie już po 2 tygodniach zaobserwowano istotne zmniejszenie ubytku tkankowego odpowiednio o 40%, 29% i 39%. U pozostałych 7 pacjentów po 6 tygodniach zaobserwowano zmniejszenie rany o 43- 68%. Ekspert dołączył publikację z powyższymi wynikami (Kucharzewski 2017).</i>
<b>Zasadność objęcia refundacją wyrobu Granulox</b>	<i>Ekspert wskazał, że objęcie refundacją wyrobu Granulox jest zasadne. W badaniach własnych zaobserwowano wygojenie ran już w 6 tygodniu terapii u pacjentów cierpiących przez kilka lat. Zmniejsza dolegliwości bólowe. Zmniejsza całkowite koszty terapii i jest rozwiązaniem dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do komory lub są leżący. Synergia z komorą hiperbaryczną. Ekspert przywołał również publikacje i dowody na zwiększenie utlenowania łożyska rany a co za tym idzie procesów odbudowy tkanek i wygojenia owrzodzenia w wyniku zastosowania wyrobu Granulox. (Petri i wsp. JWC 2016, Arenbergerova i wsp. Hautatrz 2016, Hunt. WUK 2015, Chadwick i wsp. WUK 2014, Hunt SD, Elg F Diabet Foot Ankle 2016).</i>

<b>Anna Śliwińska</b> <b>Prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków</b>	
<b>Doświadczenia pacjentów korzystających z wyrobu Granulox</b>	Z wyrobu Granulox korzystali pacjenci, którzy nie zostali zakwalifikowani do rewaskularyzacji, a po terapii mają wygojone kikuty. Rany wygoiły się po zastosowaniu preparatu Granulox w stosunkowo krótkim czasie. Pacjenci zgłaszają mniejsze dolegliwości bólowe oraz progres w terapii. Liczne przypadki zostały opisane na łamach prasy specjalistycznej oraz przedstawione na webinarach i konferencjach związanych tematyką ran w ZSC. Dane: Wypowiedzi pacjentów i klinicystów
<b>Aspekty choroby, w których oczekiwana jest poprawa po zastosowaniu Granulox</b>	Aspekt choroby -> oczekiwana zmiana: <ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba -&gt; na skutek znaczącego skrócenia czasu leczenia obniża się odczuwane cierpienie, wzrasta jakość życia</li> <li>Nawracający charakter schorzenia -&gt; mniejsze ryzyko nawrotu</li> <li>Wieloletnie gojenie finalnie zakończone amputacją -&gt; krótki czas terapii zakończony wyleczeniem</li> <li>Wygojenia rany, a co za tym idzie powrotu do normalnego życia i samodzielnej egzystencji</li> </ul> Dane: Wypowiedzi pacjentów i klinicystów Przypadki kliniczne omawiane w prasie i na konferencjach
<b>Problemy związane z zastosowaniem ocenianej technologii</b>	Ewentualnie koszt.

Tabela 69. Stosowanie opatrunków w leczeniu ran przewlekłych –

Zagadnienie	Odpowiedź
<b>Zalecana częstość wymiany opatrunku specjalistycznego</b>	Zależy od fazy procesu gojenia, etiologii rany, wysięku w ranie – średnio co 2–3 dni.
<b>Miejsce zmiany opatrunku specjalistycznego u pacjentów z ranami przewlekłymi.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w warunkach ambulatoryjnych – 50%</li> <li>w warunkach domowych (wymiana przez pielęgniarkę) – 20%</li> <li>w warunkach domowych (wymiana samodzielna przez pacjenta) – 30%</li> </ul>

Tabela 70. Problemy pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej – opinia Pani Anny Śliwińskiej, Prezes PTD

Zagadnienie	Odpowiedź
<b>Wpływ zespołu stopy cukrzycowej na komfort życia</b>	Borykanie się z zespołem stopy cukrzycowej oznacza leczenie przewlekłych, często głębokich ran i realne ryzyko amputacji kończyn. (...) prawdopodobieństwo amputacji u pacjentów z cukrzycą jest 30–40 razy wyższe niż u osób bez cukrzycy. Większość przypadków amputacji poprzedza owrzodzenie, które łatwo może ulec zakażeniu. Infekcje w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej są najczęstszym powodem hospitalizacji związanych z cukrzycą (...)
<b>Najbardziej dotkliwe objawy owrzodzenia w zespole stopy cukrzycowej z punktu widzenia pacjenta</b>	Infekcja, zaburzona motoryka i czucie, duży wysięk, trudno gojące się rany, martwica części stopy. Rany w danym wskazaniu są leczone od kilku miesięcy do kilku lat, nierzadko bezskutecznie. Zespół stopy cukrzycowej to powikłanie, z powodu którego w Polsce rocznie ok. 9 tys. pacjentów z cukrzycą ma wykonywaną amputację części stopy, całej stopy lub nawet całej nogi. W roku 2018 amputacje wykonywane u pacjentów z cukrzycą (niezwiązane z nowotworami, urazami, działaniem czynników zewnętrznych) stanowiły ponad 60% wszystkich przeprowadzonych amputacji w Polsce. Źródło: Raport NFZ o zdrowiu. Cukrzyca, 2019.
<b>Najczęstsze problemy pacjentów z ZSC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba – obniżenie jakości życia</li> <li>Brak refundacji nowych, skutecznych rozwiązań</li> <li>Konieczność konsultacji u kilku specjalistów, problemy z dostępnością terminów</li> <li>Nawracający charakter schorzenia</li> <li>Brak wiedzy pacjentów odnośnie możliwości leczenia</li> <li>Niski poziom edukacji w obszarze leczenia ran wśród niektórych lekarzy i pielęgniarek</li> <li>Wieloletnie gojenie finalnie zakończone amputacją – niezdolność do pracy</li> <li>Niezdolność do samodzielnej egzystencji</li> <li>Przedwczesny zgon</li> </ul> <p>Na co dzień spotykam się z sytuacjami, kiedy pacjenta nie stać na skuteczne rozwiązania terapeutyczne, a dotychczasowa (refundowana) terapia nie przynosi efektów. Nierzadko pacjenci leczą rany miesiącami, a nawet latami. Odsetek amputacji w Polsce jest jednym z najwyższych w Europie. W Polsce w 2017 r. średnio w co 2 godziny lekarze przeprowadzali amputację stopy lub części nogi z powodu powikłań związanych z cukrzycą. W latach 2014–2018 liczba amputacji z powodu cukrzycy wzrosła o ponad jedną piątą, a koszty amputacji o 44%. 2018 r. na amputacje nóg z powodu cukrzycy wydano 78,2 mln zł. Są to koszty publicznej służby zdrowia, a więc wszyscy się na nie składamy. Poza tym są także koszty, które ponosi sam pacjent. Może stracić pracę, potrzebować pomocy w życiu codziennym, a także – ponieważ skutkiem zabiegu jest niepełnosprawność – protez, wózka inwalidzkiego itp. [10]</p>

Zagadnienie	Odpowiedź
	<p><i>W przypadku ran przewlekłych ważne jest, aby stosować rozwiązania skuteczne, co umożliwia zakończenie terapii sukcesem w możliwie najkrótszym czasie. Badania światowe wykazują, że koszty samych opatrunków stanowią zaledwie 14% [11] sumarycznych kosztów leczenia, dlatego należy przede wszystkim dążyć do uzyskania satysfakcjonującego efektu w perspektywie niezbyt odległej czasowo.</i></p> <p>Źródło:</p> <p>[10] <a href="https://pacjent.gov.pl/artykul/cukrzyca-w-liczbach">https://pacjent.gov.pl/artykul/cukrzyca-w-liczbach</a></p> <p>[11] <i>Journal of Wound Care</i> Vol. 26, No. 6 <i>The health economic burden that acute and chronic wounds impose on an average clinical commissioning group/health board in the UK.</i> J. F. Guest; K. Vowden; P. Vowden Published Online:9 Jun 2017 <a href="https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.6.292">https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.6.292</a></p>



## **9 Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 10 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania wyrobu medycznego Granulox (hemoglobina w sprayu) w leczeniu ran przewlekłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Europa:
  - Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
  - Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> oraz <https://shtg.scot/about-us/>;
  - Walia – <http://www.awmsg.org/>;
  - Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
  - Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
  - Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
  - Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
  - Włochy – <https://www.aifa.gov.it/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz.>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.03.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Granulox, hemoglobin. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania wyrobu Granulox ze środków publicznych.

Jednakże odnaleziono opracowanie Scottish Health Technologies Group (SHTG), szkockiej agencji oceny technologii medycznych, doradzającej NHS Scotland (ang. National Health Service Scotland, systemu służby zdrowia w Szkocji) w zakresie korzystania z nowych i istniejących technologii medycznych (z wyłączeniem leków). SHTG w 2016 r. opublikowała przegląd innowacyjnych technologii medycznych (ang. Innovative Medical Technology Overviews, IMTO), w ramach którego opisano wyrób Granulox. Odnaleziony dokument nie stanowi jednak rekomendacji refundacyjnej. Wskazano w nim mocne i słabe strony wyrobu Granulox, opisano wyniki badań wyrobu Granulox oraz analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez producenta leku, a także poruszono kwestie organizacyjne. W momencie publikacji raportu dostępne były wyniki z 2 badań eksperymentalnych Arenbergerova 2013, Arenberger 2011, 3 badań kohortowych: Hunt 2016, Hunt 2017 i Hunt 2018 oraz jednej serii przypadków. Wskazano, że w obu badaniach RCT osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy (zmniejszenie powierzchni rany) i nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podkreślono jednak, że analizując wyniki badań należy wziąć pod uwagę ograniczenia związane z badaniami, w szczególności potencjalne słabości metodologiczne badań obserwacyjnych. Ponadto wskazano, że wyniki analizy ekonomicznej dostarczają dowodów na możliwą skuteczność wyrobu Granulox i potencjalne oszczędności dla NHS w Szkocji.

Ponadto w powyższym dokumencie wskazano, że Granulox jest uwzględniony w części IX taryfy leków NHS. Granulox jest dostępny do stosowania zarówno w warunkach środowiskowych jak i szpitalnych, w specjalistycznych klinikach leczenia ran oraz w klinikach podologicznych. Leczenie ran za pomocą wyrobu Granulox najprawdopodobniej zostanie zainicjowane przez pielęgniarki wchodzące w skład zintegrowanego zespołu zajmującego się opieką nad raną w ramach NHS w Szkocji. Wskazano również, że nie oczekuje się, że Granulox, poza podaniem sprayu, będzie wpływał na standardowy przebieg opieki nad raną. (SHTG Granulox 2016)

Dodatkowo odnaleziono dokument Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) z 2015 r., kanadyjskiej agencji HTA, który stanowi informację dla decydentów o pojawiających się innowacyjnych technologiach, w tym o wyrobie Granulox. W ww. dokumencie podsumowano dowody naukowe dostępne na dzień publikacji oraz podano koszt wyrobu w Wielkiej Brytanii. Odnaleziony dokument nie stanowi jednak rekomendacji refundacyjnej. (CADTH Granulox 2015)

## 11 Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Zgodnie z informacjami przekazanymi we wniosku refundacyjnym, wyrób Granulox jest

Cena zbytu wyrobu Granulox w krajach UE i EFTA zawiera się w zakresie

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 71. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Dostępność w obrocie	Cena zbytu (min – max) (zł)	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria					
Belgia					
Bułgaria					
Chorwacja					
Cypr					
Czechy					
Dania					
Estonia					
Finlandia					
Francja					
Grecja					
Hiszpania					
Holandia					
Irlandia					
Islandia					
Liechtenstein					
<b>Litwa</b>					
Luksemburg					
<b>Łotwa</b>					
Malta					
Niemcy					
Norwegia					
<b>Portugalia</b>					
<b>Rumunia</b>					
<b>Słowacja</b>					
Słowenia					
Szwajcaria					
Szwecja					
<b>Węgry</b>					
Włochy					

\*W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg Komunikatu Prezesa Agencji:

Link: <https://www2.aotm.gov.pl/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> (dostęp: 01.04.2022 r.).

Źródło danych: Wniosek refundacyjny dla wyrobu Granulox

## 12 Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.02.2022 r., znak PLR.4500.3729.2021.5.ELA Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w trybie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją wyrobu medycznego:

- Granulox, hemoglobina w sprayu, aerozol, 1 sztuka – pojemnik 12 ml, kod GTIN: 42517781011130

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Zgodnie z instrukcją użytkownika (IFU) przekazaną z wnioskiem refundacyjnym wyrób medyczny Granulox jest stosowany do leczenia ran takich jak: owrzodzenia żyłne, tętnicze i mieszane kończyn dolnych, owrzodzenia w zespole stopy cukrzycowej, wtórne gojenie ran pooperacyjnych oraz odleżyny. Granulox może być także stosowany na rany z martwicą rozplywną i zakażone po odpowiednim leczeniu.

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla wyrobu Granulox to [redacted] (cena detaliczna [redacted] Wyrób ma być wydawany w aptece na receptę za [redacted]. Wnioskowane jest [redacted]

Wyrób Granulox nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

Rana przewlekła to rana, w której proces gojenia jest zaburzony i niezgodny z fizjologicznym wzorcem, który przebiega w kilku fazach (hemostaza, zapalenie, proliferacja i przebudowa). W ranach przewlekłych proces gojenia zatrzymuje się na fazie zapalenia bądź proliferacji, co jest przyczyną niewłaściwego gojenia się w odpowiednim czasie. Czynniki powodującymi powstawanie ran mogą być różnego typu urazy, proces chorobowy w tym niedokrwienie tętnicze, niewydolność żylna, zakażenia, zmiany troficzne (odleżyny).

Wg Szewczyk 2012 jeśli uszkodzenie skóry utrzymuje się dłużej niż 6 tygodni lub często się odnawia, definiujemy je jako ranę przewlekłą. Zgodnie z aktualnie przyjętymi standardami i rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran, poprzednio używany termin „rana przewlekła” powinno się zastąpić określeniem „rana trudno gojąca się”. Dotyczy to okresu, od którego należy używać właściwych terminów: pojęcie „rana trudno gojąca się” (dawniej „rana przewlekła”) odnosi się do sytuacji, gdy rana charakteryzująca się wysiękiem, zmianami martwiczymi, biofilmem, ulega zwiększeniu od 3. dnia od jej powstania, a nie od 6. tygodni, jak arbitralnie przyjmowano wcześniej. Zmiana terminologii dotyczy wszystkich ran, u których podłoża leżą choroby ogólnoustrojowe, takie jak cukrzyca oraz przewlekła niewydolność żylna, proces miażdżycowy i choroba naczyń obwodowych, a także ran towarzyszących procesowi rozrostu nowotworowego, chorobom autoimmunologicznym oraz stanów będących wynikiem urazów, w tym oparzenia, szczególnie u pacjentów z chorobami ogólnoustrojowymi wpływającymi istotnie na wydłużenie procesu gojenia rany.

Rany przewlekłe pojawiają się u osób w różnym wieku, najczęściej jednak dotyczą osoby starsze, po 60. roku życia. Szacuje się, że problem trudno gojących się ran dotyczy około 20 milionów ludzi na całym świecie, a liczba ta może znacznie wzrosnąć z powodu coraz powszechniejszego występowania chorób cywilizacyjnych, takich jak otyłość i cukrzyca. W krajach rozwijających się, do których zaliczana jest Polska, odsetek osób z ranami przewlekłymi oscyluje w granicach 1-2%. Przekładając te wartości na populację Polski, liczba ta może dotyczyć ok. 380 -760 tys. osób.

Starzejące się społeczeństwo, choroby cywilizacyjne oraz styl życia przyczyniają się do powiększania populacji osób borykających się z problemem ran przewlekłych. Stale wzrastająca liczba osób, u których rozpoznawana jest cukrzyca czy niewydolność krążenia stanowi problem, który w przyszłości spowoduje eskalację problemu ran przewlekłych.

## Alternatywne technologie medyczne

Komparator wybrany przez wnioskodawcę to placebo (brak leczenia z użyciem hemoglobiny w sprayu) jako interwencja dodana do standardowego postępowania (SoC, ang. standard of care) realizowanego z wykorzystaniem materiałów opatrunkowych oraz świadczeń, które są finansowane w Polsce w leczeniu ran przewlekłych.

W ocenie analityków Agencji wybór placebo jako interwencji porównawczej wydaje się zasadny. Należy jednak podkreślić, że informacje z wytycznych klinicznych oraz opinia eksperta ankietowanego przez Agencję, nie pozwalają wysunąć jednoznacznych wniosków co do zastępowania przez wyrób Granulox, w przypadku jego refundacji, innych form tlenoterapii stosowanych przez pacjentów z ranami przewlekłymi.

Z informacji dostępnych na stronie producenta wynika, że terapia z zastosowaniem hemoglobiny w sprayu jest kompatybilna z innymi standardowymi terapiami stosowanymi podczas leczenia ran przewlekłych dostępnymi na rynku, w tym: terapią tlenem hiperbarycznym (HBOT), lokalną terapią tlenem (TOT). Wytyczne kliniczne w niewielkim stopniu odnoszą się do miejscowej terapii tlenem nie wskazując preferowanych form tej terapii. Jednakże w europejskich wytycznych EWMA 2017 wskazano, że hemoglobina w sprayu jest zalecana jako terapia dodana do standardowego leczenia i może być stosowana z większością istniejących schematów leczenia. Ekspert kliniczny w swojej opinii przesłanej Agencji wskazał, że wyrób medyczny Granulox będzie stosowany jako terapia dodana do terapii standardowej. Jednocześnie podał również, że wyrób Granulox może zastąpić miejscową komorę hiperbaryczną i ciągłą miejscową tlenoterapię. Każda z powyższych terapii w opinii eksperta jest stosowana przez mniej niż 1% pacjentów, a ponadto obie terapie są obecnie nier refundowane w Polsce.

Z uwagi na powyższe analitycy Agencji przychyliili się do wyrobu komparatora dokonanego przez wnioskodawcę.

## Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Do opracowania włączono 17 dokumentów opublikowanych po 2015 r. zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ran przewlekłych, w tym:

- 5 wytycznych dotyczących ran o etiologii cukrzycowej (PTLR 2022, PTLR 2021, Wounds Canada 2021a, NICE 2019, WHS 2016),
- 2 wytyczne dotyczące owrzodzeń żylnych (Wounds Canada 2021b, WHS 2015a),
- 2 wytyczne dotyczące owrzodzeń tętniczych (Wounds Canada 2021c, WHS 2015b),
- 3 wytyczne dotyczące odleżyn (PTLR 2020b, Wounds Canada 2021d, EPUAP/NPIAP/ PPIA 2019)
- 5 wytycznych dotyczących ran przewlekłych o różnej etiologii (PTLR 2020a, ICW2020, NHS 2020, HSE 2018, EWMA 2017).

Wśród zaleceń dotyczących leczenia owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej wytyczne polskie PTLR 2022 wymieniają, pośród miejscowych tlenoterapii, terapię z wykorzystaniem hemoglobiny jako nośnika tlenu, jednocześnie wskazując, że z uwagi na brak silnych dowodów niemożliwe jest stworzenie zaleceń dotyczących stosowania miejscowych tlenoterapii. Inne wytyczne nie wspominają o stosowaniu żadnej z form miejscowej tlenoterapii w leczeniu owrzodzeń cukrzycowych.

Zalecenia dotyczące leczenia owrzodzeń żylnych nie wspominają o stosowaniu hemoglobiny w sprayu w terapii ran. Kanadyjskie wytyczne z 2021 (Wounds Canada 2021b) w przypadku owrzodzeń żylnych podudzi, które nie goją się pomimo optymalnego leczenia i pewności diagnozy, zalecają rozważyć zaawansowane terapie ran, w tym miejscową terapię tlenem. Miejscową terapię tlenem określają mianem innowacyjnej, przytaczając wyniki badania dotyczącego TWO2 (ang. Topical Wound Oxygen), czyli miejscowej tlenoterapii ran wysokociśnieniowej, cyklicznej.

Zalecenia dotyczące leczenia owrzodzeń tętniczych nie wspominają o stosowaniu hemoglobiny w sprayu w terapii ran, natomiast odnoszą się do stosowania miejscowej tlenoterapii. W wytycznych WHS 2015b zastosowanie miejscowej terapii tlenem jest rekomendowane w leczeniu ran niedokrwiennych, choć konieczne są dalsze badania w celu wyklarowania korzyści wynikających z leczenia tą metodą. Kanadyjskie zalecenia (Wounds Canada 2021c) wskazują natomiast na niewystarczającej ilości dowodów, aby wydać rekomendację dla rutynowego zastosowania miejscowej terapii tlenem w procesie gojenia owrzodzeń tętniczych.

Wśród zaleceń dotyczących leczenia odleżyn, wyłącznie wytyczne europejskie EPUAP/NPIAP/PPIA 2019 wspominają o leczeniu odleżyn z zastosowaniem hemoglobiny wskazując, że istnieje zbyt mało dowodów

(brak możliwości oceny skuteczności), co nie pozwala wydać rekomendacji. Ponadto dokument europejski (EPUAP/NPIAP/PPIA 2019) odnosi się ogółem do miejscowej terapii tlenem podkreślając, że istnieje niewystarczająca ilość dowodów aby wydać rekomendację do jej stosowania w leczeniu odleżyn. Natomiast dokument Wounds Canada 2021d wymienia miejscową terapię tlenem jako terapię zaawansowaną, którą można rozważyć u pacjentów z przewlekłymi odleżynami, podkreślając, że istnieje mała ilość dowodów potwierdzających jej skuteczność i konieczne są dalsze badania.

Wśród ogólnych wytycznych dotyczących leczenia ran w dwóch (ICW2020, EWMA 2017) pojawiła się wnioskowana technologia. W dokumencie europejskim EWMA 2017 hemoglobina w sprayu jest zalecana w leczeniu ran przewlekłych z siłą zaleceń 1B, jako terapia dodana do standardowego leczenia. Wytyczne wskazują ponadto, że spray z hemoglobina można stosować z większością istniejących schematów leczenia. Ponadto wytyczne europejskie zalecają inne formy miejscowej tlenoterapii ran przewlekłych, w tym: miejscową tlenoterapię ran wysokociśnieniową, terapię tlenem o niskim stałym ciśnieniu w zamkniętej komorze, ciągłe miejscowe dostarczanie tlenu normobarycznego (CDO), terapię tlenem uwalnianym z opatrunków lub żeli oraz dostarczanie reaktywnych form tlenu (ROS) w związku ze stosowaniem roztworów do płukania ran i żelu do ran. Wytyczne niemieckie ICW 2020 wskazują na możliwość stosowania sprayu z hemoglobina i/lub terapii tlenowej normo- lub hiperbarycznej w celu stworzenia balansu tlenowego w leczeniu ran przewlekłych, w przypadku nieskutecznej rewaskularyzacji i/lub kompresjoterapii.

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

*Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa aerozolu z hemoglobina do stosowania miejscowego (THS, ang. topical haemoglobin spray) jako terapii uzupełniającej standardowe postępowanie (SoC, ang. standard of care) w leczeniu ran przewlekłych (w tym owrzodzeń żylnych, tętniczych i mieszanych kończyn dolnych, stopy cukrzycowej, odleżyn, powikłanych ran pooperacyjnych, ran zainfekowanych lub z martwicą rozplywną)”.*

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania pierwotne:

- 1 badanie RCT z pojedynczym zaślepieniem oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sprayu z hemoglobina do stosowania miejscowego (THS) + terapia standardowa (SoC) w porównaniu z placebo (PLC) + SoC (Arenbergerova 2013),
- 2 badania RCT otwarte, w których spray z hemoglobina dodano do SoC, a grupę kontrolną stanowili pacjenci, u których zastosowano standardowe leczenie bez THS (Arenberger 2011; HAWS 2021),
- 3 prospektywne badania kohortowe oceniające spray z hemoglobina dodany do SoC, w których historyczną grupę kontrolną stanowili pacjenci leczeni wyłącznie standardową terapią (Hunt 2016; Hunt 2017; Hunt 2018).

Populację w badaniu HAWS 2021 stanowiły osoby z owrzodzeniami stóp, a w badaniu Arenbergerova 2013 i Arenberger 2011 z owrzodzeniami nóg. Natomiast w badaniu Hunt 2016 populację stanowiły osoby z owrzodzeniami stopy cukrzycowej, w badaniu Hunt 2017 z ranami przewlekłymi o różnej etiologii, a w badaniu Hunt 2018 z ranami z martwicą rozplywną o różnej etiologii. We włączonych badaniach pierwotnych, z wyjątkiem badania Hunt 2018, udział wzięli pacjenci z ranami, które nie uległy wygojeniu przez co najmniej 4 tygodnie.

Badania pierwotne włączone do AKL różniły się między sobą m.in. pod względem:

- liczebności populacji uwzględnionej w badaniach (w badaniach RCT liczebność populacji wynosiła od 38 do 72 pacjentów, a w badaniach obserwacyjnych od 40 do 200 pacjentów),
- okresu leczenia (w badaniach RCT czas leczenia wahał się w przedziale od 12 do 26 tyg., a w obserwacyjnych od 26 do 28 tyg.),
- charakterystyki rany.

Wyniki analizy klinicznej (AKL) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu z hemoglobina wskazują, iż w przypadku:

- Całkowitego wygojenia rany

W jednym badaniu RCT (Arenberger 2011) wykazano, że dodanie THS do terapii standardowej skutkowało 13-krotnie większym prawdopodobieństwem całkowitego wygojenia rany po 26. tyg. terapii w porównaniu z SoC (RR=13,00; 95%CI: 1,96; 86,42). Natomiast w badaniach RCT (Arenbergerova 2013 i HAWS 2021) nie wykazano istotnej różnicy między grupami pod względem całkowitego wygojenia rany po 12-13 tyg. terapii.



Metaanaliza 3 badań kohortowych wykazała, iż prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia rany po 26–28 tyg. terapii było o ok. 80% wyższe w grupie stosujących Granulox niż w historycznej grupie kontrolnej (RR=1,82; 95%CI: 1,29; 2,57). Ponadto w badaniu Hunt 2017 średni czas do całkowitego wygojenia rany był istotnie statystycznie krótszy w grupie stosujących Granulox niż w grupie kontrolnej (MD=-4,8 mies., p=0,01).

- Zmiany wielkości rany

W badaniu Arenbergerova 2013 po 13 tyg. terapii wykazano ponad 2-krotne większe prawdopodobieństwo wyleczenia lub zmniejszenia powierzchni rany w grupie leczonych THS w połączeniu z SoC w porównaniu z grupą kontrolną leczoną placebo + SoC (RR=2,15; 95%CI: 1,45; 3,18). Ponadto w badaniu Arenbergerova 2013 wykazano istotnie statystycznie niższe o 95% ryzyko wystąpienia zwiększenia rany w grupie THS w porównaniu z grupą PLC (RR=0,05; 95%CI: 0,01; 0,38). W tym samym badaniu w 13 tyg. terapii wykazano różnicę istotną statystycznie między grupami na korzyść THS pod względem średniej względnej zmiany powierzchni rany (MD=-74%, p<0,01), natomiast nie wykazano IS różnicy pod względem średniej zmiany powierzchni rany. W badaniu HAWS 2021 w 12 tyg. terapii nie stwierdzono IS różnic między grupami w zakresie zmiany powierzchni rany względem wartości początkowych, mierzonej za pomocą siatki pomiarowej jak i za pomocą wskaźnika PUSH.

W dwóch badaniach obserwacyjnych (Hunt 2016 i Hunt 2018), stwierdzono IS różnicę w zakresie procentowej redukcji powierzchni rany po 26–28 tyg. terapii, na korzyść preparatu z hemoglobina, odpowiednio MD=-32%, p=0,02; MD=-24%, p=0,002. Natomiast w badaniu Hunt 2017 nie wykazano IS różnicy między grupami pod tym względem. Jednocześnie w badaniu Hunt 2017 prawdopodobieństwo zmniejszenia powierzchni rany o >40% w 4. tyg. badania było ponad 4-krotnie wyższe w grupie THS w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (RR=4,36; 95%CI: 2,38; 7,99).

- Jakości gojenia

W badaniu Arenbergerova 2013 wykazano, iż po zastosowaniu preparatu z hemoglobina w połączeniu z SoC szybciej dochodzi do procesu gojenia rany w porównaniu z grupą kontrolną gdzie nie zastosowano THS. W badaniu nie wskazano, czy różnice między grupami w zakresie: zmiany powierzchni tkanki nekrotycznej, zmiany powierzchni powłoki fibryny, zmiany powierzchni tkanki granulacyjnej i nabłonkowania były istotne statystycznie.

W trzech badaniach obserwacyjnych z historyczną grupą kontrolną (Hunt 2016, Hunt 2017 i Hunt 2018) zaobserwowano redukcję poziomu pokrycia martwicą rozpuszczalną rany w 26–28 tyg. zarówno w grupie THS jak i kontrolnej, ale różnicę istotną statystycznie odnotowano tylko w badaniu Hunt 2018 (MD=-4%; p=0,04).

- Poziomu wysięku

Poziom wysięku oceniano wyłącznie w badaniach obserwacyjnych z historyczną grupą kontrolną. Metaanaliza 3 badań kohortowych wykazała, iż po 26–28 tyg. terapii prawdopodobieństwo uzyskania braku wysięku było istotnie statystycznie wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (RR=1,62; 95%CI: 1,26; 2,10), podobnie jak prawdopodobieństwo uzyskania wysięku w stopniu brak/niskim (RR=1,20; 95%CI: 1,10; 1,30). Ponadto metaanaliza 3 badań wykazała, że w 26–28 tyg. stosowanie THS w połączeniu z SoC istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia bądź utrzymywania się poziomu wysięku w stopniu od umiarkowanego do wysokiego o 82% (RR=0,18; 95%CI: 0,08; 0,43). Nie uzyskano IS różnicy między grupami w przypadku metaanalizy danych dotyczących wyłącznie wysięku w stopniu wysokim.

- Nasilenia bólu

W badaniu Arenbergerova 2013 wykazano, że po 13 tyg. terapii w grupie gdzie stosowano THS doszło do większego zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych w skali VAS w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu nie podano czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

W trzech badaniach obserwacyjnych odnotowano zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych w skali VAS po 26-28 tyg. terapii. W badaniach nie podano czy różnice między grupami były istotne statystycznie.

- Oceny bezpieczeństwa

W badaniach randomizowanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych. Ponadto nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem THS.

W badaniach obserwacyjnych odnotowano mniej zdarzeń niepożądanych związanych z raną w grupie gdzie stosowano THS niż w historycznej grupie kontrolnej. W badaniu Hunt 2018 odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia nieplanowanego operacyjnego oczyszczenia rany w grupie THS w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=0,07; 95%CI: 0,01; 0,53). W pozostałych badaniach (Hunt 2016, Hunt 2017) nie wykazano różnic w tym zakresie. Metaanaliza 3 badań kohortowych wykazała, iż po 26-28 tyg. terapii ryzyko zgonu było o 78% niższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (RR=0,22; 95%CI: 0,06; 0,84). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań RCT (Arenbergerova 2013, Arenberger 2011, HAWS 2021) zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2) Cochrane Collaboration. Ocenę wiarygodności obserwacyjnych badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną przeprowadzono przy użyciu skali NOS. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniach HAWS 2021 i Arenbergerova 2013 wnioskodawca określił jako wysokie, natomiast w badaniu Arenberger 2011 jako niejasne. Wiarygodność badań Arenberger 2011 i HAWS 2021 obniża fakt braku zaślepienia. Ponadto we wszystkich badaniach niepewność wzbudza niewystarczający opis metodyki, w tym brak szczegółów na temat metody randomizacji i ukrycia kodu alokacji. Jakość badań obserwacyjnych (Hunt 2016, Hunt 2017 i Hunt 2018) oceniono na dobrą (7/9 pkt w skali NOS). W przypadku badań obserwacyjnych zastrzeżenia wynikają z faktu, iż grupę kontrolną stanowiła historyczna grupa pacjentów, a dobór jej nie uwzględniał dopasowania pod względem parametrów rany. Analitycy Agencji przychylają się do oceny wnioskodawcy.

Za główne ograniczenia badań pierwotnych włączonych do AKL należy uznać:

- niską/niepewną wiarygodność metodologiczną niektórych badań (3 badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną, brak pewności co do poprawności przeprowadzenia randomizacji w badaniach RCT, brak zaślepienia w badaniach RCT HAWS 2021 i Arenberger 2011, brak zaślepienia pielęgniarek w badaniu Arenbergerova 2013),
- niewielką liczebność populacji w badaniach (w badaniach RCT liczebność populacji wynosiła od 38 do 72 pacjentów, a w badaniach obserwacyjnych od 40 do 200 pacjentów),
- różnice populacji ujętej w poszczególnych badaniach względem populacji docelowej (np.: badania RCT przeprowadzono wyłącznie w populacji z owrzodzeniami nóg, do badania Arenberger 2011 kwalifikowano pacjentów z raną nogi mniejszą niż 35 cm<sup>2</sup> sięgającą najdalej do tkanki podskórnej, w badaniu Hunt 2018 uwzględniono pacjentów z ranami gojącymi i niegojącymi się, z badania Hunt 2016 wykluczono pacjentów źle rokujących (wynik w skali SINBAD > 2), w badaniach Hunt 2017 i Hunt 2018 większość stanowili pacjenci z ranami urazowymi),
- różnice w charakterystykach wyjściowych między grupami w niektórych badaniach, zwłaszcza dotyczących rany,
- różny schemat stosowania hemoglobiny w sprayu między badaniami (w badaniach RCT, poza badaniem HAWS 2021, wyrób stosowano codziennie; w badaniu HAWS 2021 i w badaniach kohortowych wyrób stosowano 2 razy w tygodniu),
- definicja standardowego postępowania różniła się pomiędzy badaniami.

Ponadto w AKL wnioskodawca przedstawił wyniki:

- 4 przeglądy systematycznych (Elg 2018; Loh 2020; Hu 2020; Kröger 2020),
- 1 przeglądu niesystematycznego (Davies 2020).

Badania wtórne opierają się w większości na tych samych badaniach pierwotnych, z wyjątkiem badania HAWS 2021, które zostały uwzględnione w AKL. Prezentują one spójnie, że dodanie preparatu z hemoglobina do terapii standardowej wykazuje dodatkowe korzyści w zakresie poprawy gojenia ran przewlekłych o różnej etiologii w porównaniu do samej terapii standardowej. Wskazują, że wyrób Granulox jest produktem bezpiecznym i łatwym

w użyciu. Jednakże wszystkie opracowania podkreślają ograniczenia dostępnych danych wynikające z braku wysokiej jakości dowodów przeprowadzonych w populacji pacjentów z różnymi typami ran przewlekłych. Tym samym wyniki badań wtórnych są zgodne co do kierunku z wynikami przeglądu wnioskodawcy. Jednakże interpretując wyniki badań wyrobu Granulox należy brać pod uwagę ich ograniczenia.

### Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził poszerzoną ocenę analizy bezpieczeństwa. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA); WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase). Na stronach internetowych ww. instytucji wnioskodawca nie odnalazł żadnych alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji, tj. preparatu Granulox.

Analitycy Agencji dokonali własnych wyszukiwań dotyczących preparatu Granulox na stronach internetowych urzędów i agencji ds. leków (URPL, EMA, FDA), a także wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej. Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów związanych z bezpieczeństwem produktu Granulox.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności wprowadzenia do refundacji aptecznej wyrobu medycznego Granulox w terapii ran przewlekłych. Wyrób Granulox ma być stosowany jako terapia dodana do terapii standardowej (SoC). Za komparator przyjęto terapię standardową bez wyrobu Granulox. Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką użyteczności kosztów. Dodatkowo przeprowadzono porównawczą analizę kosztów.

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- zmiana powierzchni rany,
- całkowite wygojenie rany.

Źródło danych o efektywności porównywanych interwencji stanowiły badania obserwacyjne: Hunt 2016, Hunt 2017 i Hunt 2018 – w analizie podstawowej średnia ważona ze wszystkich badań. Dane z badań ekstrapolowano poza horyzont czasowy badań (poza okres 26–28 tyg.). W analizie podstawowej uwzględniono średnią początkową powierzchnię rany wynoszącą [redacted]. Uwzględniono: koszty THS, koszty opatrunków i koszty wymiany opatrunków.

Analiza kosztów użyteczności wykazała, że w 2-letnim horyzoncie czasowym, Granulox + SoC jest [redacted]

Z perspektywy płatnika publicznego:

- różnica kosztów między ramionami wyniosła [redacted];
- ICUR wyniósł [redacted];
- progowa cena zbytu netto wyniosła [redacted].

Z perspektywy wspólnej:

- różnica kosztów między ramionami wyniosła [redacted];
- [redacted];
- progowa cena zbytu netto wyniosła [redacted].

Z perspektywy NFZ koszt stosowania wyrobu Granulox w horyzoncie analizy (2 lata) [redacted]

W tym okresie w ramieniu THS [redacted]

Głównym czynnikiem determinującym w modelu koszty leczenia ran przewlekłych jest czas do wyleczenia rany i procentowe zmniejszenie powierzchni rany. W przypadku stosowania THS + SoC w modelu dochodzi do znaczącego skrócenia czasu do wygojenia rany, jak również do szybszego zmniejszania powierzchni rany, względem samej terapii standardowej.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ wskazują, iż w [REDACTED]

Progowa cena zbytu netto oszacowana w ramach analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej wskazują [REDACTED]

Progowa cena zbytu netto oszacowana w ramach analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej [REDACTED]

Należy wskazać, że [REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest wykorzystanie jako źródła danych o skuteczności porównywanych terapii prospektywnych badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną (Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018). Ograniczenie jakości danych wynika z samego projektu badań (brak randomizacji i zaślepienia), a także charakteru grupy kontrolnej (historyczna grupa osób leczonych w danych ośrodkach rok przez przeprowadzeniem badań dla wyrobu Granulox) oraz charakterystyki pacjentów włączanych do badań. Uwzględnienie powyższych danych, z uwagi na ich ograniczenia, może skutkować przeszacowaniem potencjalnych korzyści.

Ponadto wśród ograniczeń należy wskazać niepewności wynikające z:

- ekstrapolacji wyników badań poza okres obserwacji w badaniach,
- założeń w zakresie wielkości i zużycia opatrunków,
- kosztu opatrunków i wymiany opatrunku,
- założeń co do częstość zmian opatrunków (a tym samym częstość stosowania wyrobu Granulox),
- przyjętego odsetka osób, które będą samodzielnie stosowały wyrób Granulox.

Niepewność wyników AE związana jest również z szacowaną ilością wyrobu Granulox potrzebną na czas terapii. Ilość zużywanego produktu w modelu nie bazuje na wartościach obserwowanych w badaniach pierwotnych, ale jest obliczana na podstawie przyjętych założeń co do wielkości rany, częstości wymiany opatrunków i skuteczności terapii. Z uwagi na powyższe analitycy Agencji przeprowadzili własny wariant oszacowań AE, przy uwzględnieniu 26-tygodniowego horyzontu czasowego analizy, większej częstości wymiany opatrunków

w ramieniu Granulox (co 2 dni w ramieniu THS vs co 3 dni w ramieniu bez THS) oraz skuteczności z badania Hunt 2016, przeprowadzonego w populacji pacjentów z owrzodzeniami w ZSC. Z oszacowań wynika, że [REDACTED]

[REDACTED] Wariant przeprowadzony przez analityków Agencji niweluje niepewność związaną z ekstrapolacją danych, uwzględnia średnią częstość wymiany opatrunków/stosowania wyrobu Granulox w badaniach oraz uwzględnia skuteczność wyrobu Granulox odnotowaną dla dużej podgrupy wnioskowanej populacji.

Wyniki innych odnalezionych analiz ekonomicznych wskazują, że stosowanie preparatu Granulox skutkowało skróceniem czasu leczenia rany oraz zmniejszeniem kosztów opatrunków i opieki medycznej. Należy jednak zwrócić uwagę, iż większość odnalezionych analiz ekonomicznych bazowała, podobnie jak oceniana analiza ekonomiczna, w zakresie pozyskania danych o skuteczności porównywanych terapii na wynikach badań obserwacyjnych. Tym samym również w ich przypadku wyniki obciążone są niepewnościami z uwagi na źródło danych.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przyszłych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku objęcia refundacją w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę produktu Granulox (hemoglobina w sprayu) w 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.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od 1 stycznia 2022 r. do 31 grudnia 2023 r.). Rozpowszechnienie wyrobu medycznego Granulox w populacji docelowej przyjęto na poziomie [REDACTED]. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, Granulox nie będzie powodował zmniejszenia częstości stosowania w leczeniu ran przewlekłych innych technologii medycznych (za wyjątkiem opatrunków okluzyjnych, co jest związane z koniecznością stosowania wyrobu Granulox z opatrunkami gazowymi i paraprzepuszczalnymi).

W ramach analizy podstawowej oszacowano, że liczebność populacji docelowej [REDACTED]

Jednocześnie [REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu Granulox [REDACTED]

Z perspektywy wspólnej prognozuje się [REDACTED]

[REDACTED]. Jednocześnie całkowite wydatki pacjentów w I roku refundacji wyrobu Granulox [REDACTED]

Niepewność oszacowań AWB wynika m.in. z modelowania leczenia pacjentów z wykorzystaniem modelu analizy ekonomicznej. Z tego względu ograniczenia AE są również ograniczeniami AWB. Ponadto niepewność budżetu oszacowania liczebności populacji oraz przyjęte udziały wyrobu Granulox w populacji.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, [REDACTED]

- [REDACTED]



W powyższym wariantcie spodziewany jest

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowy wariant AWB przy uwzględnieniu większej częstości wymiany opatrunków w ramieniu Granulox (co 2 dni w ramieniu THS vs co 3 dni w ramieniu bez THS) oraz skuteczności z badania Hunt 2016, przeprowadzonego w populacji pacjentów z owrzodzeniami w ZSC. Przy uwzględnieniu powyższych założeń spodziewany jest

Wariant przeprowadzony przez analityków Agencji uwzględnia średnią częstość wymiany opatrunków/stosowania wyrobu Granulox w badaniach oraz skuteczność wyrobu Granulox odnotowaną dla dużej podgrupy wnioskowanej populacji.

### Opinie eksperckie

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych i jednej organizacji pacjenckiej z prośbą opinię. Otrzymano dwie odpowiedzi, w tym jedną od eksperta z wieloletnim doświadczeniem leczenia ran tj.

oraz przedstawiciela organizacji pacjenckiej tj. Anny Śliwińskiej, Prezesa Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków.

Ekspert kliniczny wskazał, że istotne jest włączenie w proces leczenia ran przewlekłych form tlenoterapii w kontekście poprawy uzyskiwanych efektów klinicznych. Ponadto wskazał, że zaleca się stosowanie preparatu Granulox jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia ze względu na korzyść kliniczną, która wiąże się z utlenowaniem łożyska rany. W opinii eksperta najlepiej stosować preparat z hemoglobina po usunięciu tkanki martwiczej lub na etapie proliferacji. Za elementy, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu ekspert podał refundację oraz dostęp do świadczeń szpitalnych obejmujących tlenoterapię miejscową w postaci aerozolu. W opinii eksperta objęcie refundacją wyrobu Granulox jest zasadne. Wskazał, że w *badaniach własnych zaobserwowano wygojenie ran już w 6. tygodniu terapii u pacjentów cierpiących przez kilka lat. Ponadto Granulox zmniejsza dolegliwości bólowe, zmniejsza całościowe koszty terapii i jest rozwiązaniem dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do komory lub są leżący.* Jako zaletę wskazał synergii z komorą hiperbaryczną.

Prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków wskazała, że pacjenci z owrzodzeniami w zespole stopy cukrzycowej korzystają z tlenoterapii ran przewlekłych np.: w postaci komory hiperbarycznej jeśli mają możliwość samodzielnego poruszania się oraz nie mają przeciwwskazań do terapii. Ponadto podała, że pacjenci z owrzodzeniami w zespole stopy cukrzycowej korzystają z preparatu Granulox i są to pacjenci którzy nie kwalifikują się do rewaskularyzacji oraz mają wygojone kikuty po terapii. Z wypowiedzi pacjentów i klinicyстів zebranych przez Panią Prezes wynika, że preparat z hemoglobina wygoił rany w dość krótkim czasie, zmniejszył dolegliwości bólowe oraz spowodował progres w terapii.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dnia 30.03.2022 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania wyrobu Granulox ze środków publicznych.

### Uwagi dodatkowe

Warto wskazać, że obecnie wyrób medyczny Granulox jest do nabycia przez pacjenta bez recepty. Ponadto w domenie publicznej widnieją informacje, że produkt Granulox za opakowanie 12 ml (od 365 zł do 435 zł). Na stronach internetowych dwóch aptek widnieje nazwa wcześniejszego dystrybutora wyrobu Granulox – HEXANOVA. W piśmie do Agencji wnioskodawca (firma Mölnlycke Health Care Polska Sp. z o.o.) wskazał, że *aktualnie produkt leczniczy Granulox nie jest dostępny w aptekach internetowych*



wskazujących cytowaną [redacted] cenę preparatu. Produkt Granulox nie został usunięty przez poprzedniego dystrybutora (Hexanova) i jest on niedostępny w magazynach.

Należy również zwrócić uwagę na ceny zbytu wyrobu Granulox w innych państwach, przedstawione w wniosku refundacyjnym. Cena zbytu wyrobu Granulox w krajach UE i EFTA zawiera się w zakresie [redacted]

[redacted] Jednakże w dwóch państwach ceny zbytu [redacted] Zarówno Norwegia jak i Belgia mają znacznie wyższy poziom PKB per capita od Polski. Ponadto odnaleziono aktualne ceny rynkowe wyrobu Granulox w państwach europejskich, [redacted]

Ponadto należy zaznaczyć, że wnioskowane jest finansowanie wyrobu Granulox w aptece na receptę choć konieczne jest zaangażowanie pracownika ochrony zdrowia w jego aplikację. Z oświadczenia wnioskodawcy oraz IFU wynika, że Granulox może być stosowany przez personel medyczny lub osoby niewykwalifikowane pod nadzorem pracowników ochrony zdrowia. Ponadto zgodnie z dokumentem „Granulox User Guidance” preparat Granulox może być stosowany na rany po uprzednim ich oczyszczeniu i opracowaniu (usunięciu infekcji, nadmiaru wydzieliny, biofilmu oraz martwicy). Jednakże zdaniem wnioskodawcy 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. Biorąc pod uwagę powyższe informacje nie jest jasne czy i w jakim zakresie pacjent będzie mógł samodzielnie stosować wyrób Granulox. W opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję obecnie samodzielnie opatrunki wymienia 30% pacjentów, 20% korzysta z pomocy pielęgniarki przy wymianie opatrunków w domu, a 50% wymienia opatrunki w warunkach ambulatoryjnych. Z uwagi na konieczność oczyszczenia i opracowania rany przed nałożeniem wyrobu Granulox, samodzielne stosowanie tego preparatu przez pacjentów może być ograniczone.

Wątpliwości budzi także nie do końca jasna kwestia posiadania przez wnioskodawcę ważnego certyfikatu zgodności dla wyrobu medycznego Granulox wydawanego przez jednostkę notyfikowaną.

## 13 Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 72. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach Analizy Klinicznej (AKL)</b>		
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie klinicznej populację wskazaną w PICOS zdefiniowano jako pacjentów z ranami przewlekłymi (w tym owrzodzeniami kończyn dolnych: żylnymi, tętniczymi i mieszanymi, stopą cukrzycową, odleżynami, pow. kłanymi ranami pooperacyjnymi, ranami zainfekowanymi lub z martwicą rozplywną) nieogójącymi się pomimo stosowania terapii standardowej, jednakże zgodnie z instrukcją do stosowania (IFU, ang. <i>instruction for use</i>) wyrobu Granulox wskazania do stosowania obejmują: leczenie ran przewlekłych, takich jak: owrzodzenia żyłne kończyn dolnych, owrzodzenia tętnicze kończyn dolnych, owrzodzenie mieszane kończyn dolnych, owrzodzenia w zespole stopy cukrzycowej, wtórne gojenie ran pooperacyjnych, odleżyny; Granulox może być również stosowany na rany z martwicą rozplywną i zakażone po odpowiednim leczeniu, tym samym definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, gdyż została ograniczona do pacjentów z ranami przewlekłymi nieogójącymi się pomimo stosowania terapii standardowej.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca wskazał, że określenie „nieogójącymi się pomimo stosowania terapii standardowej” stanowi jedynie element uszczegółwiający definicję populacji (wprowadzony w celu podkreślenia, że wnioskowana technologia stanowi opcję dodaną do standardowego postępowania) i nie wpływa na jej zawężenie.</p> <p>Autorzy analiz potwierdzają, że zarówno przegląd systematyczny danych klinicznych, jak i pozostałe elementy analiz, przeprowadzane były w zgodzie z zaprezentowanym rozumowaniem, a więc populacja wskazana w PICOS pomimo różniącego się brzmienia jest tożsama z populacją docelową, która miałaby być objęta refundacją.</p>
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> z uwagi na dostępność w Polsce różnych form tlenoterapii stosowanych w leczeniu ran przewlekłych należałoby w sposób bardziej szczegółowy odnieść się do możliwości zastąpienia obecnie stosowanych form tlenoterapii przez wyrób Granulox w przypadku objęcia go refundacją. Obecnie pacjenci z ranami przewlekłymi mogą korzystać z refundowanej tlenoterapii hiperbarycznej (terapia ogólnoustrojowa). Ponadto w Polsce jest dostęp do miejscowej tlenoterapii hiperbarycznej np. produkty firmy AOTi, a także ciągłej terapii tlenem (bez ciśnienia) np. produkt Natrox. W ramach wyboru komparatora należy rozważyć, czy wyrób medyczny Granulox w przypadku objęcia go refundacją może zastąpić obecnie stosowane przez pacjentów formy tlenoterapii ran przewlekłych (refundowane i nier refundowane). W przypadku stwierdzenia, że Granulox u części pacjentów zastąpi obecnie stosowane formy tlenoterapii należy uznać je za komparatory. Przedstawiona w raporcie argumentacja wskazująca, że jedynym komparatorem wyrobu Granulox jest placebo (tj. brak alternatywnej technologii medycznej) jest niewystarczająca.</p>	?	<p>Wnioskodawca wskazał, że wyrób medyczny Granulox, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, nie będzie zastępował innych metod terapii tlenowej.</p> <p>Z uwagi na brak wystarczających danych mogących podważyć powyższe stwierdzenie, wybór komparatora uznano za zasadny.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach Analizy Ekonomicznej (AE)</b>		
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach analizy ekonomicznej w przypadku przyjęcia horyzontu dłuższego niż rok należy przedstawić oszacowania z uwzględnieniem ww. stóp dyskontowych. W przypadku krótkiego horyzontu czasowego oszacowania z uwzględnieniem ww. rocznych stóp dyskontowych należy wykonać co najmniej w ramach analizy wrażliwości.</p>	TAK	<p>Analiza wrażliwości została uzupełniona o scenariusz uwzględniający dyskontowanie kosztów (5%) i efektów zdrowotnych (3,5%).</p>
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie ekonomicznej za dane o skuteczności wyrobu medycznego Granulox posłużyły wyniki trzech nierandomizowanych badań klinicznych z historyczną grupą kontrolną pomimo dostępności wyników trzech randomizowanych badań klinicznych. Zgodnie z wytycznymi HTA dla wyrobów medycznych AOTMiT „w przypadku dostępności danych o efektywności praktycznej (...) i eksperymentalnej należy oddzielnie przedstawić i ocenić wiarygodność tych danych, jak i przeanalizować wpływ źródła danych na wynik analizy”. Tym samym w ramach analizy ekonomicznej należy przedstawić oszacowania z uwzględnieniem wyników badań randomizowanych. Ponadto warto nadmienić, że populacja w dwóch z trzech badań uwzględnionych w modelu nie odpowiada w pełni populacji, dla której dedykowany jest wnioskowany wyrób medyczny. 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, tętniczych 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.</p> <p>Ponadto w ramach wariantów analizy wrażliwości, w których testowano zmianę średniej początkowej powierzchni rany, [redacted] [redacted]. 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.</p> <p>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 cm<sup>2</sup>, a nie jak przyjęto w modelu 45,5 cm<sup>2</sup>.</p> <p>Dodatkowo uwzględniona w ramach analizy ekonomicznej częstość wymiany opatrunków w ramieniu stosujących Granulox może nie odpowiadać częstości, która będzie obserwowana w praktyce klinicznej. W badaniach randomizowanych, poza badaniem HAWS, preparat Granulox stosowano codziennie, tym samym zasadne wydaje się rozważenie czy produkt Granulox może być stosowany częściej niż raz na 3 dni. Jednocześnie zgodnie z IFU „produkt należy nakładać przy każdej zmianie opatrunku lub co najmniej raz na trzy dni”, co wskazywałoby, że wariant analizy wrażliwości, w którym</p>	TAK	<p>Wnioskodawca wskazał, że w badaniach randomizowanych dane dotyczące skuteczności leczenia raportowane były w pojedynczych punktach czasowych, i w związku z tym przeprowadzenie wiarygodnego modelowania przebiegu leczenia na ich podstawie nie jest możliwe.</p> <p>Analiza wrażliwości AE została uzupełniona o scenariusz uwzględniający minimalną i maksymalną powierzchnię rany z badań pierwotnych uwzględnionych w analizie.</p> <p>Analiza wrażliwości AE została uzupełniona o scenariusz zakładający codzienną wymianę opatrunku w ramieniu Granulox oraz scenariusz zakładający wymianę opatrunków co 7 dni w ramieniu komparatora.</p> <p>Nie przeprowadzono dodatkowych wariantów cenowych w AE i BIA.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>częstość wymiany opatrunków wynosiła [redacted] nie jest zgodny z ulotką dla wyrobu Granulox. 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.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] ceną detaliczną widniejącą w aptekach internetowych, w których produkt był dostępny (ok. 370 zł za opakowanie 12 ml), [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Z uwagi na bezpośrednią zależność wyników analizy wpływu na budżet od założeń przyjętych w analizie ekonomicznej powyższe uwagi dotyczą również analizy wpływu na budżet.</p> <p>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.</p>		
<b>W ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB)</b>		
<p>1. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie są dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie wpływu na budżet założono, że objęcie refundacją produktu Granulox nastąpi od stycznia 2022 r. Biorąc po uwagę datę złożenia wniosku refundacyjnego (19.11.2021 r.) oraz średni czas trwania procesu refundacyjnego w Polsce tj. ok. 447 dni dla refundacji aptecznej w okresie 01.2021 – 12.2021 r. (źródło: Analiza Refundacyjnej Praktyki Decyzyjnej (PREDECIZER) – styczeń 2022), przyjęta data rozpoczęcia refundacji była niemożliwa do zaistnienia. Tym samym proszę o przesunięcie horyzontu czasowego zgodnie z realną prognozowaną datą objęcia refundacją wyrobu Granulox.</p>	?	Uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Przeprowadzono uproszczony sposób szacowania wyników dla nowego okresu.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</li> </ul> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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. Tym samym nie można zweryfikować poprawności przeprowadzonych obliczeń.</p>	NIE	Model nie umożliwia prześledzenia kalibracji modelu. Wnioskodawca opisał sposób przeprowadzenia kalibracji.
<b>W ramach wskazania źródeł danych</b>		
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> nie podano imion i nazwisk ekspertów klinicznych, którzy wzięli udział w badaniu ankietowym.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił odpowiednie informacje.

## **14 Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

## 15 Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Arenberger 2011** Arenberger P, Engels P, Arenbergerova M. Clinical results of the application of a hemoglobin spray to promote healing of chronic wounds. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär* 2021;6(1):1–9.
- Arenberger 2015** Arenberger P, Elg F, Petyt J. Expected outcomes from topical haemoglobin spray in non-healing and worsening venous leg ulcers. *Journal of Wound Care* 2015;24(5):228–236.
- Arenbergerova 2013** Arenbergerova M, Engels P, Gkalpakitos S. Effect of topical haemoglobin on venous leg ulcer healing. *EWMA Journal* 2013;13(2):25–30.
- Arenbergerova 2013a** Arenbergerova M, Engels P, Gkalpakitos S. Effect of topical haemoglobin on healing in patients with venous leg ulcers. Translation of an article originally published in: *Der Hautarzt*, 03/2013, Springer-Verlag. *Der Hautarzt* 64(3):
- Davies 2020** Davies P. Granulox® (topical haemoglobin spray): a review of the scientific and clinical data. Mölnlycke Health Care AB. 2020  
Dostęp: <https://www.molnlycke.nl/SysSiteAssets/master-and-localmarkets/documents/master/wound-care-documents/oxygen-therapy/granulox-clinical-evidence-summary-wcd-567.pdf>
- Elg 2018** Elg F, Hunt S. 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* 2018;6:205031211878431
- HAWS 2021** Jonker L, Smith D, Thornthwaite S, et al. 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.  
ISRCTN - ISRCTN32956345: Haemoglobin application to wounds study: A research trial of Granulox haemoglobin spray in addition to standard treatment for healing of diabetic foot ulcers. Dostęp: <https://www.isrctn.com/ISRCTN32956345>
- Hu 2020** Hu J, Guo S, Hu H, Sun J. Systematic review of the efficacy of topical haemoglobin therapy for wound healing. *Int Wound J* 2020;17(5):1323–1330.
- Hunt 2016** Hunt SD, Elg F. Clinical effectiveness of hemoglobin spray (Granulox®) as adjunctive therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Diabetic Foot & Ankle* 2016;7(1):33101.
- Hunt 2017** Hunt S, Elg F. The clinical effectiveness of haemoglobin spray as adjunctive therapy in the treatment of chronic wounds. *Journal of Wound Care* 2017;26(9):558–568.
- Hunt 2018** Hunt S. Exploring the effectiveness of topical haemoglobin therapy in the acute care setting on diabetic foot ulceration. *The Diabetic Foot Journal* 2017;20(3):173–83.
- Hunt 2018** Hunt SD, Elg F, Percival SL. Assessment of clinical effectiveness of haemoglobin spray as adjunctive therapy in the treatment of sloughy wounds. *J Wound Care* 2018;27(4):210–219.
- Jonker 2021** Jonker L, Smith D., Mark Emma, Sarah Thornthwaite S, Gunn C., Fisher S. A Pragmatic, Single-Center, Prospective, Randomized Controlled Trial of Adjunct Hemoglobin-Mediated Granulox Topical Oxygen Therapy Twice Weekly for Foot Ulcers. Results of the Hemoglobin Application to Wounds Study. *J Am Podiatr Med Assoc* 2021;111(5): 1-9.
- Kröger 2020** Kröger K, Gäbel G, Juntermanns B. Assessment of acceptability and ease of use of haemoglobin spray (Granulox®) in the management of chronic wounds. *CWCMR* 2020;7:1–10.
- Loh 2020** Loh C, Tan QY, Eng DLK, et al. (2020) Granulox- the use of topical hemoglobin to aid wound healing: a literature review and case series from Singapore. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 2020; doi.org/10.1177/1534734620910318

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- EPUAP/ PIAP/ PPIA 2019** Kottner J, Cuddigan J, Carville K, et al. Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: The protocol for the second update of the international Clinical Practice Guideline 2019. *J Tissue Viability*. 2019 May;28(2):51-58. doi: 10.1016/j.jtv.2019.01.001
- EWMA 2017** Gottrup F, Dissemond J, Baines et al. Use of oxygen therapies in wound healing, with special focus on topical and hyperbaric oxygen treatment. *J Wound Care*, 2017; 26(5), Suppl, S1–S42.
- HSE 2018** HSE National Wound Management Guidelines 2018,  
Link: <https://www.hse.ie/eng/services/publications/nursingmidwifery%20services/wound-management-guidelines-2018.pdf> (dostęp 11.04.2022 r.)
- ICW 2020** Dissemond J, Bueltemman A, Gerber V, et al. Standards für Diagnostik und Therapie chronischer Wunden, Stand 2020, Initiative Chronische Wunden e.V  
Link: [https://www.icwunden.de/fileadmin/Fachinfos/Standards/Standards\\_2020\\_web.pdf](https://www.icwunden.de/fileadmin/Fachinfos/Standards/Standards_2020_web.pdf) (dostęp 11.04.2022 r.)
- NHS 2020** Wound Care Guidelines and Dressing Formulary, NHS. 2020  
Link: <https://www.cambridgeshireandpeterboroughccg.nhs.uk/resources/assets/attachment/full/0/17604.pdf> (dostęp: 11.04.2022 r.)



<b>NICE 2019</b>	NICE guideline, Diabetic foot problems: prevention and management; Last updated 11 October 2019. Link: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng19">https://www.nice.org.uk/guidance/ng19</a> (dostęp 11.04.2022 r.)
<b>PTLR 2020a</b>	Sopata M, Jawień A, Mrozikiewicz-Rakowska B, et al. Wytyczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych – przegląd dostępnych substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu ran. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran. Leczenie Ran. 2020;17(1):1-21. doi:10.5114/lr.2020.96820.
<b>PTLR 2020b</b>	Szewczyk M, Cwajda-Białas k J, Mościcka P, et al. Leczenie odleżyn – zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran. Część II. Leczenie Ran. 2020;17(4):151-184. doi:10.5114/lr.2020.103116.
<b>PTLR 2021</b>	Mrozikiewicz-Rakowska B, Jawień A, Szewczyk M, et al. Postępowanie z chorym z zespołem stopy cukrzycowej – wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran 2021: część 2. Leczenie Ran. 2021;18(4):131-161. doi:10.5114/lr.2021.113768.
<b>PTLR 2022</b>	Mrozikiewicz-Rakowska B, Jawień A, Szewczyk M, et al. Postępowanie z chorym z zespołem stopy cukrzycowej – wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran 2021: część 3. Leczenie Ran. 2022;19(1):1-30. doi:10.5114/lr.2022.114415.;
<b>WHS 2015a</b>	Marston, W., Tang, J., Kirsner, R.S. and Ennis, W. Wound healing society 2015 update on guidelines for venous ulcers. Wound Rep and Reg, 2016;24: 136-44. <a href="https://doi.org/10.1111/wrr.12394">https://doi.org/10.1111/wrr.12394</a>
<b>WHS 2015b</b>	Federman, D.G., Ladiiznski, B., Dardik, A., et al. Wound healing society 2014 update on guidelines for arterial ulcers. Wound Rep and Reg, 2016;24: 127-135. <a href="https://doi.org/10.1111/wrr.12395">https://doi.org/10.1111/wrr.12395</a>
<b>WHS 2016</b>	Lavery, L.A., Davis, K.E., Berriman, S.J., et al. WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. Wound Rep and Reg, 2016;24: 112-126. <a href="https://doi.org/10.1111/wrr.12391">https://doi.org/10.1111/wrr.12391</a>
<b>Wounds Canada 2021a</b>	Botros M, Kuhnke J, Embil J, et al. Best practice recommendations for the prevention and management of diabetic foot ulcers. In: Foundations of Best Practice for Skin and Wound Management. A supplement of Wound Care Canada; 2017. 68 pp. (last updates 2021) Retrieved from: <a href="http://www.woundscanada.ca/docman/public/health-care-professional/bpr-workshop/895-wc-bpr-prevention-andmanagement-of-diabetic-foot-ulcers-1573r1e-final/file">www.woundscanada.ca/docman/public/health-care-professional/bpr-workshop/895-wc-bpr-prevention-andmanagement-of-diabetic-foot-ulcers-1573r1e-final/file</a> (dostęp 11.04.2022 r.)
<b>Wounds Canada 2021b</b>	Evans R, Kuhnke JL, Burrows C, et al. Best practice recommendations for the prevention and management of venous leg ulcers. In: Foundations of Best Practice for Skin and Wound Management. A supplement of Wound Care Canada; 2019. 70 pp. (last updates 2021) Retrieved from, <a href="http://www.woundscanada.ca/docman/public/health-care-professional/bpr-workshop/1521-wc-bpr-prevention-andmanagement-of-venous-leg-ulcers-1874e-final/file">www.woundscanada.ca/docman/public/health-care-professional/bpr-workshop/1521-wc-bpr-prevention-andmanagement-of-venous-leg-ulcers-1874e-final/file</a> (dostęp 11.04.2022 r.)
<b>Wounds Canada 2021c</b>	Beaumier M, Murray BA, Despatis MA, et al. Best practice recommendations for the prevention and management of peripheral arterial ulcers. In: Foundations of Best Practice for Skin and Wound Management. A supplement of Wound Care Canada; 2020. 78 pp. (last updates 2021) Retrieved from: <a href="http://www.woundscanada.ca/docman/public/health-care-professional/bpr-workshop/1690-wc-bpr-prevention-andmanagement-of-peripheral-arterial-ulcers-1921e-final/f">www.woundscanada.ca/docman/public/health-care-professional/bpr-workshop/1690-wc-bpr-prevention-andmanagement-of-peripheral-arterial-ulcers-1921e-final/f</a> (dostęp 11.04.2022 r.)
<b>Wounds Canada 2021d</b>	Norton L, Parslow N, Johnston D, et al. Best practice recommendations for the prevention and management of pressure injuries. In: Foundations of Best Practice for Skin and Wound Management. A supplement of Wound Care Canada; 2017. 64 pp.(last updates 2021) Retrieved from: <a href="http://www.woundscanada.ca/docman/public/health-care-professional/bpr-workshop/172-bpr-prevention-andmanagement-of-pressure-injuries-2/file">www.woundscanada.ca/docman/public/health-care-professional/bpr-workshop/172-bpr-prevention-andmanagement-of-pressure-injuries-2/file</a> (dostęp 11.04.2022 r.)

#### Pozostałe publikacje

<b>AWA nr WS.4230.2.2021</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wyrobów medycznych: EXUFIBER AG+, Emplastry antimicrobityczne, opatrunki specjalistyczne, 135 cm <sup>2</sup> , 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151219; 90 cm <sup>2</sup> , 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151158; 45 cm <sup>2</sup> , 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151196; 225 cm <sup>2</sup> , 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151189; 100 cm <sup>2</sup> , 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151172; 25 cm <sup>2</sup> , 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151165; 90 cm <sup>2</sup> , 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151202; 600 cm <sup>2</sup> , 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151226 we wskazaniu: terapia ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. rany głębokie) z cechami infekcji, ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii. Analiza weryfikacyjna. Nr: WS.4230.2.2021. Data ukończenia: 2 grudnia 2021 r.
<b>Bojke 2019</b>	Bojke C, Chadwick P, Gutacker N, Hunt S. 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. 2019 Dostęp: <a href="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</a> .
<b>Brüggenjürgen 2017</b>	Brüggenjürgen B, Hunt SD, Eberlein T. Wundversorgung des diabetischen Fuß-U kus (DFU) – Inkrementelle Kostenanalyse der mit einem Hämoglobinspray erweiterten Therapie der diabetisch-neuropathischen Fußläsion in Deutschland. Gesundh ökon Qual manag 2018;23(06):320–327.
<b>Bryant 2016</b>	Bryant RA, Nix DP. Acute & chronic wounds. Current management concepts. V edition. 2016

- CADTH Granulox 2015** CADTH. Health Technology Update. Informing Decision-Makers About Emerging Medical Technologies. 2015:16.  
Dostęp: [https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/HTU\\_Newsletter\\_Issue16\\_e.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/HTU_Newsletter_Issue16_e.pdf)
- Eiff 2013** von Eiff W. Health economic Evaluation. The economic efficiency of Granulox. Centre for Hospital Management Westphalian Wilhelms University of Münster. 2013  
Dostęp: [https://www.biologiq.nl/UserFiles/Health%20economic%20evaluation\(1\).pdf](https://www.biologiq.nl/UserFiles/Health%20economic%20evaluation(1).pdf)
- Elg 2019** Elg F, Bothma G. Cost-effectiveness of adjunct haemoglobin spray in the treatment of hard-to-heal wounds in a UK NHS primary care setting. J Wound Care 2019;28(12):844–849.
- Klimek 2017** Klimek M, Szaraniec W, Rojczyk E, Wilemska–Kucharzewska K., Kucharzewski M. Rola tlenu w procesie gojenia ran, leczenie ran. 2017;14(3):103–108.
- Krasowski 2018** Krasowski G, Kruk M. Leczenie odleżyn i ran przewlekłych. Rok 2018. Wydawca: PZWL
- Kucharzewski 2017** Kucharzewski M, Wilemska-Kucharzewska K. Zastosowanie hemoglobiny utlenowanej w leczeniu niegojących się owrzodzeń żylnych goleni – doświadczenia własne. LECZENIE RAN 2017;14(1):9–12
- Obwieszczenie MZ na dzień 1 maja 2022 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.  
Link: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> (dostęp 02.05.2022)
- Olsson 2019** Olsson M, Järbrink K, Divakar U, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review: The burden of chronic wounds. Wound Rep and Reg 2019;27(1):114–125.
- Serena 2022** Serena T, et al. Guidelines for the use of topical oxygen therapy in the treatment of hard-to-heal wounds based on a Delphi consensus. J Wound Care 2022 Mar 1;31(Sup3):S20-S24.
- SHTG Granulox 2016** SHTG. Innovative Medical Technology Overview: Number 006/2016. Granulox® haemoglobin spray.  
Dostęp: <http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=940a39ae-43a3-4908-8cf9-bad54f165e69&version=-1>.
- Siersma 2017** Siersma V, Thorsen H, Holstein PE, et al. 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 2017;31(7):1145–1151.
- Strohal 2016** Strohal et. al. Expert consensus on practical aspects of wound therapy with hemoglobin spray. Wundmanagement 2016; 5: 276–284.
- Szewczyk 2011** Szewczyk M. et. Al. Leczenie ran przewlekłych – owrzodzenie żyłne, Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne 2011; 2: 41-46
- Szewczyk 2012** Szewczyk M, Jawień M. Leczenie ran przewlekłych. Rok 2021. Wydawnictwo Lekarskie PZWL.

## 16 Załączniki

- Zał. 1 [REDACTED] „GRANULOX® - Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych”. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków, listopad 2021
- Zał. 2 [REDACTED] „GRANULOX® - Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych”. Analiza kliniczna. Wersja 1.0, Kraków, listopad 2021
- Zał. 3 [REDACTED] „GRANULOX® - Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych”. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0, Kraków, listopad 2021
- Zał. 4 [REDACTED] „GRANULOX® - Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych”. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0, Kraków, listopad 2021
- Zał. 5 [REDACTED] „GRANULOX® - Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych”. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0, Kraków, listopad 2021
- Zał. 6 Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia niezgodności w analizach HTA. Warszawa, dnia 15.04.2022 r.