

Rekomendacja nr 45/2022

z dnia 20 maja 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją wyrobu medycznego Granulox (hemoglobina w sprayu) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją wyrobu medycznego:

- Granulox (hemoglobina w sprayu), aerozol, 1 sztuka – pojemnik 12 ml, kod GTIN: 4251778 1011130

we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, na proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Granulox (hemoglobina w sprayu; THS; ang. topical haemoglobin spray) to wyrób medyczny klasy III, którego działanie polega na dostarczaniu do rany tlenu metodą dyfuzji.

Analizę kliniczną dla wnioskowanej technologii oparto na 3 badaniach RCT (Arenberger 2011, Arenbergerova 2013, HAWS 2021) oraz 3 prospektywnych badaniach kohortowych z historyczną grupą kontrolną (Hunt 2016, Hunt 2017, Hunt 2018) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo THS+SoC w porównaniu z SoC (SoC+PLC w badaniu Arenbergerova 2013).

Podsumowując, w jednym badaniu RCT (Arenberger 2011) wykazano, że dodanie THS do SoC 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). W pozostałych dwóch badaniach RCT nie wykazano przewagi terapii THS+SoC nad SoC, co wskazuje na niespójność wyników badań randomizowanych w zakresie wpływu terapii THS na większą częstość uzyskiwania całkowitego wygojenia ran. Metaanaliza 3 badań kohortowych wykazała, iż prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia rany po 26–28 tyg. terapii było o ok. 80% wyższe w grupie THS 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). W badaniu Arenbergerova 2013 po 13 tyg. terapii wykazano ponad 2-krotne większe prawdopodobieństwo wyleczenia lub zmniejszenia powierzchni rany w grupie leczonych THS+SoC vs PLC+SoC (RR=2,15; 95%CI: 1,45; 3,18), a także istotnie statystycznie niższe o 95% ryzyko wystąpienia zwiększenia rany w grupie THS+SoC vs PLC+SoC (RR=0,05; 95%CI: 0,01; 0,38) oraz istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść THS pod względem średniej względnej zmiany powierzchni rany (MD=-74%, p<0,01). Jednakże w innym badaniu RCT HAWS 2021 nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie zmiany powierzchni rany. W dwóch badaniach obserwacyjnych (Hunt 2016 i Hunt 2018), stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie procentowej redukcji powierzchni rany po 26–28 tyg. terapii, na korzyść THS+SoC, odpowiednio MD=-32%, p=0,02; MD=-24%, p=0,002. 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). Wykazała ona także, że stosowanie THS+SoC istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia bądź utrzymywania się poziomu wysięku w stopniu od umiarkowanego do wysokiego (RR=0,18; 95%CI: 0,08; 0,43).

W ocenie profilu bezpieczeństwa THS w badaniach RCT 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.

Należy jednak zwrócić uwagę, że badania RCT dostarczają dowodów o skuteczności THS wyłącznie w leczeniu owrzodzeń nóg i brak jest dobrej jakości badań klinicznych dotyczących innych typów ran trudno gojących się.

Ponadto, wśród głównych ograniczeń przeprowadzonej analizy klinicznej należy wskazać niepewną wiarygodność badań RCT oraz niską wiarygodność badań obserwacyjnych, a także niewielką liczebność populacji w badaniach (RCT od 38 do 72 pacjentów; obserwacyjne od 40 do 200 pacjentów). Należy zwrócić również uwagę na niespójność wyników badań RCT w zakresie istotności statystycznej ocenianych punktów końcowych. Ponadto istotnym ograniczeniem są także różnice populacji ujętej w poszczególnych badaniach względem populacji docelowej, a także różnice w charakterystykach wyjściowych grup badanych i kontrolnych, zwłaszcza dotyczących rany (wielkość, czas trwania), co mogło mieć wpływ na wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w grupie THS+SoC.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej Wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie THS+SoC jest [redacted] niż komparatora tj.: SoC. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] Z perspektywy wspólnej natomiast stosowanie THS+SoC vs SoC jest [redacted]

[redacted] Warto zauważyć, że w horyzoncie

analizy (2 lata) w ramieniu THS [redacted] natomiast w ramieniu bez THS (SoC) [redacted]

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z faktu wykorzystanie jako źródła danych o skuteczności porównywanych terapii prospektywnych badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną. Ponadto należy zwrócić uwagę, że ograniczenie jakości danych jest związane z samym projektem badań (brak randomizacji i zaślepienia), a także charakterem grupy kontrolnej (historyczna grupa osób leczonych w danych ośrodkach rok przed przeprowadzeniem badań dla THS) oraz charakterystyką pacjentów włączanych do badań. Uwzględnienie powyższych danych, z uwagi na ich ograniczenia, może skutkować przeszacowaniem potencjalnych korzyści. Dodatkowo należy podkreślić, że model nie umożliwił przeprowadzenia oszacowań przy uwzględnieniu wyników badań RCT.

W związku z ograniczeniami analizy ekonomicznej Wnioskodawcy Agencja przedstawiła obliczenia własne, zgodnie z którymi [redacted]

[redacted] Uzyskane wyniki wskazują na niepewność oszacowań Wnioskodawcy co do opłacalności kosztowej objęcia refundacją wyrobu Granulox. Wariant Agencji niweluje niepewność związaną z ekstrapolacją danych, uwzględnia średnią częstość wymiany opatrunków/ stosowania THS w badaniach oraz skuteczność THS odnotowaną dla dużej podgrupy wnioskowanej populacji.

Analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy wykazała, [redacted] wydatków płatnika publicznego w kolejnych 2-latach refundacji. [redacted]

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet związane są z niepewnością oszacowania liczebności populacji, zakładanym rozpowszechnieniem wyrobu Granulox w populacji docelowej oraz zużyciem tego wyrobu na terapię.

W przypadku analizy wpływu na budżet Agencja również przedstawiła obliczenia własne zgodnie z którymi spodziewany jest [redacted]

[redacted] Wariant ten uwzględnia średnią częstość wymiany opatrunków/stosowania THS w badaniach oraz skuteczność tego wyrobu odnotowaną dla dużej podgrupy wnioskowanej populacji.

Ponadto liczba osób stosujących wyrób Granulox, w przypadku jego refundacji, może być znacznie wyższa niż zakłada to Wnioskodawca. Stosowanie wyrobu Granulox przez wszystkie osoby korzystające z opieki nad raną w ramach NFZ (ok. 44,6 tys. w 2019 r.) może prowadzić do kosztów refundacji tego wyrobu na [redacted]

Jednocześnie podkreślenia wymaga, że na 17 odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ran przewlekłych tylko 2 (ICW2020, EWMA 2017) zalecały stosowanie wyrobu medycznego Granulox w leczeniu ran przewlekłych o różnej etiologii.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że wyrób medyczny Granulox nie posiada aktualnego certyfikatu zgodności wydanego przez jednostkę notyfikowaną. Z udostępnionej przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych dokumentacji wynika, że certyfikat wygaś z dniem 3 kwietnia 2022 roku. Wnioskodawca wyjaśnił, że wyrób medyczny jest w trakcie procedury oceny zgodności, a termin jej zakończenia planowany jest na trzeci kwartał 2022 roku.

Dodatkowo zgodnie z wnioskiem THS ma być dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, zatem wnioskowane jest jego finansowanie w ramach wykazu otwartego choć jak wynika z instrukcji używania w aplikację tego wyrobu medycznego konieczne jest zaangażowanie pracownika ochrony zdrowia.

Stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz ograniczenia przeprowadzonych analiz stanowią przesłanki za wydaniem negatywnej rekomendacji. Dodatkowo, ocenę możliwości wykorzystania wyrobu w leczeniu ran utrudnia fakt, że Granulox nie posiada ważnego certyfikatu i nie zakończyła się jak dotąd procedura oceny zgodności dla tego wyrobu medycznego.

Jednocześnie Prezes Agencji mając na uwadze potencjalne korzyści z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej, uważa za zasadne ewentualne objęcie refundacją wyrobu medycznego Granulox w nowej grupie limitowej, jeśli zostaną spełnione następujące warunki:

- dostarczenie ważnego certyfikatu zgodności wraz z instrukcją używania;
- użytkowanie zgodnie z instrukcją używania dla wyrobu medycznego Granulox;

[Redacted text block]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych wyrobu medycznego:

- Granulox (hemoglobina w sprayu), aerozol, 1 sztuka – pojemnik 12 ml, kod GTIN: 42517781011130; proponowana cena zbytu netto wynosi: 509,25 zł;

we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – [REDAKTOWANE], w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Rana przewlekła (RP) – według definicji - ubytek skóry powstały na skutek procesu chorobowego lub urazu, niepoddający się leczeniu oraz nie prowadzący do całkowitej odbudowy pod względem anatomicznym i fizjologicznym. Może powstać, gdy rana ostra nie jest właściwie pielęgnowana i dojdzie w niej do infekcji, lub tworzyć się stopniowo w wyniku różnych chorób i dolegliwości, np. zaburzeń odżywiania w skórze, spowodowanych żylnymi, tętniczymi lub neuropatycznymi uszkodzeniami naczyń, bądź miejscowych zaburzeń pracy układu krążenia, cukrzycy lub utrzymującym się uciskiem spowodowanym unieruchomieniem chorego (odgniecenia, odleżyny). Kryterium czasu trwania leczenia, po przekroczeniu którego można mówić o ranie przewlekłej, nie jest jednoznacznie rozstrzygnięte, tj. od 4–6 tygodni do 6–8 tygodni.

Europejskie Towarzystwo Leczenia Ran (EWMA, ang. *European Wound Management Association*) zaproponowało zastępowanie określenia „rana przewlekła” pojęciem „rana niegojąca się” (ang. *non-healing wounds*). Nowe określenie wydaje się w większym stopniu oddawać problemy, jakie napotykają chorzy i personel medyczny w procesie leczenia ran.

Rany przewlekłe stanowią interdyscyplinarny problem medyczny. Wskaźnik częstości ich występowania stale wzrasta ze względu na starzenie się społeczeństwa i wzrost występowania chorób cywilizacyjnych.

Problem trudno gojących się ran dotyczy około 20 milionów ludzi na całym świecie, a liczba ta może jeszcze znacznie wzrosnąć z powodu coraz powszechniejszego występowania chorób cywilizacyjnych, takich jak otyłość i cukrzyca. W krajach jak Polska odsetek osób z ranami przewlekłymi oscyluje w granicach 1-2%. (ok. 380 -760 tys. osób).

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca przyjął za komparator placebo (PLC) (brak leczenia z użyciem hemoglobiny w aerozolu) jako interwencja dodana do standardowego postępowania (SoC) realizowanego z wykorzystaniem materiałów opatrunkowych oraz świadczeń, które obecnie są finansowane w Polsce w leczeniu ran przewlekłych.

Wytyczne kliniczne w niewielkim stopniu odnoszą się do stosowania hemoglobiny w sprayu oraz innych form tlenoterapii w leczeniu ran przewlekłych. EWMA 2017 wskazuje, że hemoglobina w sprayu jest zalecana w leczeniu ran przewlekłych, jako terapia dodana do standardowego leczenia. Ponadto wytyczne podają, że spray z hemoglobina można stosować z większością istniejących schematów leczenia. Producent wyrobu Granulox informuje, 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, lokalną terapią tlenem.

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję ocenił natomiast, że wyrób medyczny Granulox może zastąpić miejscową komorę hiperbaryczną i ciągłą miejscową tlenoterapię - metody te nie są jednak w Polsce refundowane. Ponadto w Polsce nie są refundowane preparaty w postaci żelu czy opatrunków dostarczające tlen do rany, a także inne preparaty zawierające nośnik tlenu podobny do hemoglobiny.

Mając powyższe na uwadze wybór przez Wnioskodawcę PLC jako komparator uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Granulox (hemoglobina w sprayu) to wyrób medyczny klasy III, którego działanie polega na dostarczaniu do rany tlenu metodą dyfuzji. Od momentu jego rozpylenia 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 uwalniana, 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.

Zgodnie z instrukcją używania Granulox może być używany przez personel medyczny lub osoby leżące pod nadzorem pracowników służby zdrowia, a warunkiem wstępnym jego stosowania jest właściwe leczenie chorób pierwotnych. W przypadku przewlekłych ran tętniczych uprzednio należy wykorzystać wszystkie alternatywy dla poprawy przepływu krwi. Ponadto wskazuje się, że Granulox może być stosowany na rany po uprzednim ich oczyszczeniu i opracowaniu (usunięciu infekcji, nadmiaru wydzieliny, biofilmu oraz martwicy). W instrukcji podano także, że po zastosowaniu środka odkażającego i odpowiednim oczyszczeniu rany należy dokładnie przepłukać łożysko rany roztworem fizjologicznym.

Zgodnie z instrukcją jedno opakowanie Granulox wystarcza maks. na 30 zastosowań w zależności od wielkości rany (opróżnia 99% zawartości), a zatem maksymalny czas stosowania jednego opakowania będzie zależał od: wielkości rany, częstości wymiany opatrunków tj. zastosowań wyrobu Granulox oraz szybkości gojenia się rany.

Według instrukcji używania wyrób 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.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem wyrób medyczny Granulox (hemoglobina w sprayu; THS) ma być stosowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Tym samym produkt Granulox może być używany w różnych typach ran przewlekłych i obejmuje wskazania podane w instrukcji używania.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W wyniku przeglądu przeprowadzonego przez Wnioskodawcę zidentyfikowano 6 głównych badań odnoszących się do ocenianej technologii:

- HAWS 2021 – jednośrodkowe, otwarte (bez zaślepienia), randomizowane 1:1, prospektywne badanie kliniczne porównujące stosowanie Granulox (THS) dodanego do standardowego postępowania (SoC), a stosowanie SoC bez THS. Populację stanowiły osoby z owrzodzeniami stóp, u których rana nie uległa wygojeniu przez co najmniej 4 tygodnie. Liczba pacjentów ogółem N=38 (THS n=21; SoC n=17). Punkty końcowe: procentowa zmiana rozmiaru rany; wygojenie rany; zmiana statusu rany ocenianego z zastosowaniem indeksu PUSH; bezpieczeństwo; ocena stopnia owrzodzenia w skali Texas Unitv, zamknięcie rany, mobilność pacjentów w skali Life Space, nasilenie bólu w skali VAS, jakość życia w skali EQ5D, status rany (wyleczona, nie wyleczona, nawrót). Okres obserwacji: max. 20 tygodni. Okres leczenia: 12 tygodni;
- Arenbergerova 2013 – jednośrodkowe, pojedynczo zaślepienie (pacjent, lekarz oceniający wyniki), randomizowane 1:1, prospektywne badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo THS + SoC vs PLC + SoC. Populację stanowiły osoby z owrzodzeniami nóg, u których rana nie uległa wygojeniu przez co najmniej 4 tygodnie. Liczba pacjentów ogółem N=72 (THS n=36; PLC n=36). Punkty końcowe: zmniejszenie rozmiaru rany lub zamknięcie rany; zmniejszenie rozmiaru rany w czasie; jakość gojenia rany; nasilenie bólu w skali VAS; bezpieczeństwo. Okres obserwacji: brak danych. Okres leczenia: 13 tygodni;
- Arenberger 2011 – jednośrodkowe, otwarte (bez zaślepienia), randomizowane 1:1, prospektywne badanie kliniczne, porównujące stosowanie THS+SoC vs SoC. Populację stanowiły osoby z owrzodzeniami nóg, u których rana nie uległa wygojeniu przez co najmniej 4 tygodnie. Liczba pacjentów ogółem N=28 (THS n=14; SoC n=14). Punkty końcowe: czas do całkowitego zamknięcia rany; odsetek osób, u których doszło do wyleczenia rany; bezpieczeństwo terapii;
- Hunt 2018 – jednośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z historyczną grupą kontrolną oceniające THS + SoC vs SoC. Populację stanowili pacjenci z gojącymi lub niegojącymi się ranami z $\geq 10\%$ pokryciem martwicą rozplywną o różnej etiologii. Liczba pacjentów ogółem N=200 (THS n=100; SoC n=100 (historyczna grupa kontrolna)). Punkty końcowe: wyleczenie rany; infekcje rany; wielkość rany; poziom wysięku; procentowa zawartość tkanki ziarninowej, nabłonkowej, martwiczej i nekrotycznej; widoczność kości i ścięgien; ból; bezpieczeństwo. Okres obserwacji: 26 tygodni. Okres leczenia: 26 tygodni;
- Hunt 2017 – jednośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z historyczną grupą kontrolną oceniające THS+SoC vs SoC. Populację stanowili pacjenci z ranami przewlekłymi o różnej etiologii, u których rana nie uległa wygojeniu przez co najmniej 4 tygodnie. Liczba pacjentów ogółem N=100 (THS n=50; SoC n=50 (historyczna grupa kontrolna)). Punkty końcowe: wyleczenie rany; zmiana wielkości rany; poziom wysięku; powierzchnia tkanki martwiczej; ból; bezpieczeństwo. Okres obserwacji: 26 tygodni. Okres leczenia: 26 tygodni;
- Hunt 2016 – jednośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z historyczną grupą kontrolną oceniające THS+SoC vs SoC. Populację stanowili pacjenci z owrzodzeniami stopy cukrzycowej, u których rana nie uległa wygojeniu przez co najmniej 4 tygodnie. Liczba pacjentów ogółem N=40 (THS n=20; SoC n=20 (historyczna grupa kontrolna)). Punkty końcowe: wyleczenie rany; zmiana wielkości rany; poziom wysięku; powierzchnia tkanki martwiczej; ból; bezpieczeństwo. Okres obserwacji: 28 tygodni. Okres leczenia: 28 tygodni.

Ponadto w analizie klinicznej przedstawiono wyniki 4 przeglądów systematycznych (Elg 2018; Loh 2020; Hu 2020; Kröger 2020) oraz 1 przeglądu niesystematycznego (Davies 2020).

Ryzyko błędu systematycznego dla badań RCT oceniono za pomocą narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration. Zgodnie z podsumowaniem Wnioskodawca w badaniach HAWS 2021 oraz Arenbergerova 2013 określił je jako wysokie, a w badaniu Arenberger 2011 jako niejasne.

Jakość badań Hunt 2016, Hunt 2017 i Hunt 2018 oceniono na dobrą (7/9 pkt w skali NOS po jednym punkcie odjęto w zakresie selekcji pacjentów i porównywalności grup).

Skuteczność

THS vs PLC/brak THS + SoC (HAWS 2021; Arenbergerova 2013; Arenberger 2011)

Wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej terapii względem komparatora uzyskano dla punktów końcowych:

- Całkowite wygojenie rany – w badaniu Arenberger 2011:
 - Wygojenie rany po 26. tyg. (93% THS vs 7% PLC) - RR=13 (95%CI: 1,96; 86,42); NNT=2 (95%CI: 1; 2).
- Zmiana wielkości rany – w badaniu Arenbergerova 2013:
 - Zmniejszenie rany lub jej całkowite zamknięcie względem wartości początkowych (97% THS vs 45% PLC) - RR=2,15; (95%CI: 1,45; 3,18), NNT=2 (95%CI: 2; 3);
 - Zwiększenie rany względem wartości początkowych (3% THS vs 54% PLC) - RR=0,05; (95%CI: 0,01; 0,38), NNT=2 (95%CI: 2; 3);
 - Średnia względna zmiana powierzchni rany w 13 tyg. badania (53% THS vs 21% PLC) - MD=-74% (95%CI, p <0,01).

Punkty końcowe, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami: całkowite wygojenie rany (Arenbergerova 2013 i HAWS 2021); średnia zmiana powierzchni rany (Arenbergerova 2013); zmiana powierzchni rany względem wartości początkowych (HAWS 2021).

Wyniki na korzyść ocenianej technologii vs komparator uzyskano także w punktach końcowych dotyczących jakości życia i nasilenia bólu, jednak nie wskazano czy różnice między grupami były istotne statystycznie:

- Jakość gojenia – w Arenbergerova 2013 wyniki wskazują zmniejszenie powierzchni tkanki nekrotycznej o 48% THS vs 17% PLC, powłoki fibrynowej o 42% THS vs 17% PLC, oraz wzrost powierzchni tkanki granulacyjnej o 75% THS vs 18% PLC i nabłonkowania o 78% THS vs. 7% PLC.
- Nasilenie bólu – w Arenbergerova 2013 wyniki wskazują, że po 13 tyg. terapii średnia względna zmiana nasilenia bólu w skali VAS w grupie THS była o 61% niższa w porównaniu do grupy PLC.

THS vs SoC (Hunt 2018; Hunt 2017; Hunt2016)

Wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej terapii vs komparator uzyskano dla punktów końcowych:

- Całkowite wygojenie rany – metaanaliza badań Hunt 2018, Hunt 2017 i Hunt2016
 - w 12 tyg. całkowite wygojenie rany (78% THS vs 36% SoC) - RR=2,75; (95%CI:1,32; 5,62); NNT=4 (95%CI: 2; 4);
 - po 26–28 tyg. całkowite wygojenie rany (91% THS vs 53% SoC) - RR=1,82; (95%CI: 1,29; 2,57); NNT=3 (95%CI:2; 5);
- Średni czas dla całkowitego wygojenia rany – w badaniu Hunt 2017 był krótszy w grupie THS vs SoC, a różnica między grupami wyniosła śr. 4,8 mies.;
- Zmiana wielkości rany – w zakresie:
 - Średnie zmniejszenie powierzchni rany względem wartości początkowych
 - 95% THS vs 63% SoC - różnica między grupami 32% (p=0,02) - Hunt 2016;

- 98% THS vs 74% SoC - różnica między grupami 24% (p=0,002) - Hunt 2018;
- Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję powierzchni rany o >40% w 4 tyg.
 - 80% THS vs 18% SoC; RR=4,36 (95%CI: 2,38; 7,99); NNT=2 (95%CI: 2; 3) - Hunt 2017;
- Jakość gojenia – w badaniu Hunt 2018 procentowe pokrycie martwicą rozplywną rany po 26. tyg. (1% THS vs 5% SoC); MD=-4%; p=0,04;
- Poziom wysięku – metaanaliza badań Hunt 2018, Hunt 2017 i Hunt2016 po 26–28 tyg. terapii wykazała:
 - brak wysięku (93% THS vs 60% SoC) - RR=1,62 (95%CI: 1,26; 2,10); NNT=3 (95%CI: 3; 5);
 - wysięk w stopniu brak lub niskim (96% THS vs 80% SoC) - RR=1,20; (95%CI: 1,10; 1,30) NNT=7 (95%CI: 5; 11);
 - wysięk w stopniu umiarkowany/ wysoki (4% THS vs 20% SoC) - RR=0,18; (95%CI: 0,08; 0,43); NNT=7 (95%CI: 5; 11)

Wyniki na korzyść ocenianej technologii vs komparator uzyskano także w ocenie nasilenia bólu, jednak nie wskazano czy różnice między grupami były istotne statystycznie:

- Nasilenie bólu – wykazano w grupie THS jak i historycznej grupie kontrolnej znaczną redukcję nasilenia dolegliwości bólowych mierzonych skalą VAS po 26–28 tyg. terapii. Wyniki Hunt 2016; Hunt 2017; Hunt2018 wskazują, że średnia względna zmiana nasilenia bólu w skali VAS w grupie THS była dla poszczególnych badań o 12%, 5% i 1% niższa w porównaniu do grupy kontrolnej.

Punkty końcowe, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami: procentowa redukcja powierzchni rany (Hunt 2017); redukcja poziomu pokrycia martwicą rozplywną rany (Hunt 2016, Hunt 2017); wysięk w stopniu wysokim (metaanaliza Hunt 2016, Hunt 2017 i Hunt 2018).

Bezpieczeństwo

THS vs PLC/ brak THS+ SoC (HAWS 2021; Arenbergerova 2013; Arenberger 2011)

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 raportowano jeden zgon w grupie THS, który nie był związany bezpośrednio ze stosowaną terapią oraz dwie amputacje w grupie kontrolnej. W Arenberger 2011 nie raportowano wyników bezpieczeństwa w porównaniu do grupy kontrolnej, podano jedynie, że zdarzenia niepożądane nie wystąpiły u żadnego pacjenta leczonego THS w ramach całego badania (faza randomizowana + faza przedłużona).

THS vs SoC (Hunt 2018; Hunt 2017; Hunt2016)

W badaniach obserwacyjnych odnotowano mniej zdarzeń niepożądanych związanych z raną w grupie stosującej THS+SoC niż w historycznej z SoC. W badaniu Hunt 2018 odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia nieplanowanego operacyjnego oczyszczenia rany w grupie THS+SoC vs SoC (RR=0,07; 95%CI: 0,01; 0,53), a w pozostałych badaniach (Hunt 2016, Hunt 2017) nie wykazano różnic. 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.

Wyniki opracowań wtórnych

Badania wtórne opierają się w większości na tych samych badaniach pierwotnych które zostały uwzględnione w analizie klinicznej Wnioskodawcy, z wyjątkiem badania HAWS 2021. 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.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Granulox na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA), Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA), WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa THS w analizowanym wskazaniu.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej są:

- niska/niepewna wiarygodność metodologiczna 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);
- niewielka liczebność populacji w badaniach (RCT od 38 do 72 pacjentów, obserwacyjne 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 cm² 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 THS (w HAWS 2021 i w badaniach kohortowych wyrób stosowano 2 razy w tygodniu w pozostałych badaniach RCT codziennie);
- definicja standardowego postępowania różniła się pomiędzy badaniami.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

[Redacted]

[Redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce wyrobu medycznego Granulox (THS, aerozol z hemoglobina do stosowania miejscowego) w terapii uzupełniającej standardowe postępowanie (SoC) w leczeniu ran przewlekłych została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA). W analizie przyjęto:

- komparator: brak 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: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), a także wspólna (NFZ i pacjentów);
- horyzont czasowy: 2-letni (104 tygodnie);
- kategorie kosztowe: koszty wnioskowanej technologii, koszty opatrunków, koszty wymiany opatrunków.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy z perspektywy:

- NFZ - stosowanie THS+SoC jest [redacted] niż komparatora tj.: SoC. Oszacowany ICUR wyniósł: [redacted] Koszt stosowania wyrobu Granulox w horyzoncie analizy (2 lata) wyniósł [redacted] W tym okresie w ramieniu THS [redacted] natomiast w ramieniu SoC [redacted]
- Wspólnej - stosowanie THS+SoC vs SoC jest [redacted]

Uwzględniając wartość ICUR cena progowa wynosi z perspektywy:

Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła własne oszacowania opierając się na następujących założeniach:

- horyzont czasowy wynoszący 26 tygodnie;
- częstość zmiany opatrunku: co 2 dni u pacjentów stosujących Granulox, co 3 dni pozostali pacjenci;
- skuteczność porównywanych terapii na podstawie badania Hunt 2016.

Przy uwzględnieniu powyższych założeń zachodzi zmiana wniosku – brak efektywności kosztowej:

- ICUR wyniósł z perspektywy:
 - NFZ [redacted]
 - Wspólnej [redacted]
- Wartość progowa ceny zbytu wyniosła z perspektywy:
 - NFZ [redacted]
 - Wspólnej [redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest wykorzystanie jako źródła danych o skuteczności porównywanych terapii prospektywnych badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną. Ograniczenie jakości danych wynika z samego projektu badań (brak randomizacji i zaślepienia), a także charakteru grupy kontrolnej (historyczna grupa) oraz charakterystyki pacjentów włączanych do badań.

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; przyjętego odsetka osób, które samodzielnie będą stosowały THS. Niepewność wyników analizy ekonomicznej związana jest również z szacowaną ilością THS potrzebną na czas terapii (Wnioskodawca nie zestawiał modelowanego w analizie ekonomicznej zużycia z realnym zużyciem w badaniach pierwotnych).

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wyrobu medycznego Granulox (THS, 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).

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (płatnika i pacjentów), przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki;
- horyzont czasowy: 2-letni horyzont czasowy (od 1 stycznia 2022 r. do 31 grudnia 2023 r.);
- uwzględnione kategorie kosztowe i założenia jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji w:

[redacted]

[redacted]

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

- NFZ - [redacted]
[redacted]
[redacted]
- Wspólnej - [redacted]
[redacted]
[redacted]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która wykazała,

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła własne oszacowania opierając się na następujących założeniach:

- częstość zmiany opatrunku: co 2 dni w przypadku stosowania THS, co 3 dni pozostali pacjenci;
- skuteczność porównywanych terapii na podstawie badania Hunt 2016.

Z perspektywy płatnika publicznego spodziewany jest

[Redacted text block containing obscured content]

Ponadto z uwagi na niepewność rozpowszechnienia wyrobu Granulox w populacji docelowej przeprowadzono oszacowanie przy założeniu, że wszyscy pacjenci korzystający z opieki nad raną (oczyszczanie rany lub zmiana opatrunków) w ramach NFZ tj. 44 579 osób w 2019 r., stosują wyrób Granulox. Uwzględniając koszt wyrobu Granulox z podstawowego wariantu analizy ekonomicznej,

koszt refundacji wnioskowanego wyrobu w powyższej populacji wyniósł [REDACTED]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet związane są z niepewnością oszacowania liczebności populacji, zakładanym rozpowszechnieniem wyrobu Granulox w populacji docelowej oraz jego zużyciem na terapię, a tym samym średnim kosztem terapii pojedynczego pacjenta.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W analizie racjonalizacyjnej (AR) Wnioskodawca przedstawił rozwiązanie potencjalnie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego, w wielkości pozwalającej na pokrycie wydatków związanych z refundacją wyrobu Granulox. [REDACTED]

Agencja zwraca uwagę, że na podstawie danych dostępnych w domenie publicznej nie można stwierdzić czy [REDACTED]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Leczenie Ran (PTLR; Polska);
- Canadian Association of Wound Care (Wounds Canada; Kanada);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; Wielka Brytania);

- Wound Healing Society (WHS);
- European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP; Europa);
- National Pressure Injury Advisory Panel (NPIAP);
- Pacific Pressure Injury Alliance (PIIA);
- Initiative Chronische Wunden (ICW; Niemcy);
- Health Service (HSE; Irlandia);
- European Wound Management Association (EWMA; Europa).

Do opracowania włączono 17 dokumentów opublikowanych po 2015 r. zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ran przewlekłych dotyczących: ran o etiologii cukrzycowej (PTLR 2022, PTLR 2021, Wounds Canada 2021a, NICE 2019, WHS 2016); owrzodzeń żylnych (Wounds Canada 2021b, WHS 2015a); owrzodzeń tętnicznych (Wounds Canada 2021c, WHS 2015b); odleżyn (PTLR 2020b, Wounds Canada 2021d, EPUAP/NPIAP/ PPIA 2019); ran przewlekłych o różnej etiologii (PTLR 2020a, ICW2020, NHS 2020, HSE 2018, EWMA 2017).

Wyrób medyczny Granulox jest zalecany do stosowania w leczeniu ran przewlekłych tylko w dwóch dokumentach (ICW2020, EWMA 2017). Wytyczne EWMA 2017 wskazują, że hemoglobina w sprayu jest zalecana w leczeniu ran przewlekłych jako terapia dodana do standardowego leczenia. Wytyczne podają, że spray z hemoglobina można stosować z większością istniejących schematów leczenia. Ponadto w dokumencie zaleca się inne formy miejscowej tlenoterapii ran przewlekłych. Wytyczne 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.

Warto zwrócić uwagę, na wytyczne polskie PTLR 2022 dotyczących leczenia owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej które 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. Podobnie wnioski przedstawiono w wytycznych europejskich (EPUAP/NPIAP/PPIA 2019) dotyczących leczenia odleżyn.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji agencji HTA dotyczących finansowania wyrobu Granulox ze środków publicznych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie przegląd innowacyjnych technologii medycznych Scottish Health Technologies Group (SHTG 2016) oraz dokument o pojawiających się innowacyjnych technologiach Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2015). Publikacje te omówiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę wyrób medyczny Granulox jest

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ponadto z wniosku wynika, że minimalna cena zbytu netto Granulox w Polsce w okresie roku przed złożeniem wniosku [REDACTED]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.02.2022 (znak: PLR.4500.3729.2021.5.ELA) dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny wyrobu medycznego Granulox (hemoglobina w sprayu), aerozol, 1 sztuka – pojemnik 12 ml, kod GTIN: 42517781011130 we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 43/2022 z dnia 16 maja 2022 roku w sprawie oceny wyrobu medycznego Granulox (hemoglobina w sprayu).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2022 z dnia 16 maja 2022 roku w sprawie oceny wyrobu medycznego Granulox (hemoglobina w sprayu)
2. Analiza weryfikacyjna nr WS.4230.1.2022 „Wniosek o objęcie refundacją wyrobu medycznego Granulox (hemoglobina w sprayu) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, data ukończenia: 6 maja 2022 r.