

## Gél HYIODINE na krytie, čistenie a hydratáciu hlbokých rán a kožných defektov

### Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie zdravotníckej pomôcky

Číslo žiadosti:

14401

Podskupina:

A8.3.4 Gél s aktívnym jódom a kyselinou hyalurónovou (nová)

ŠÚKL kód:

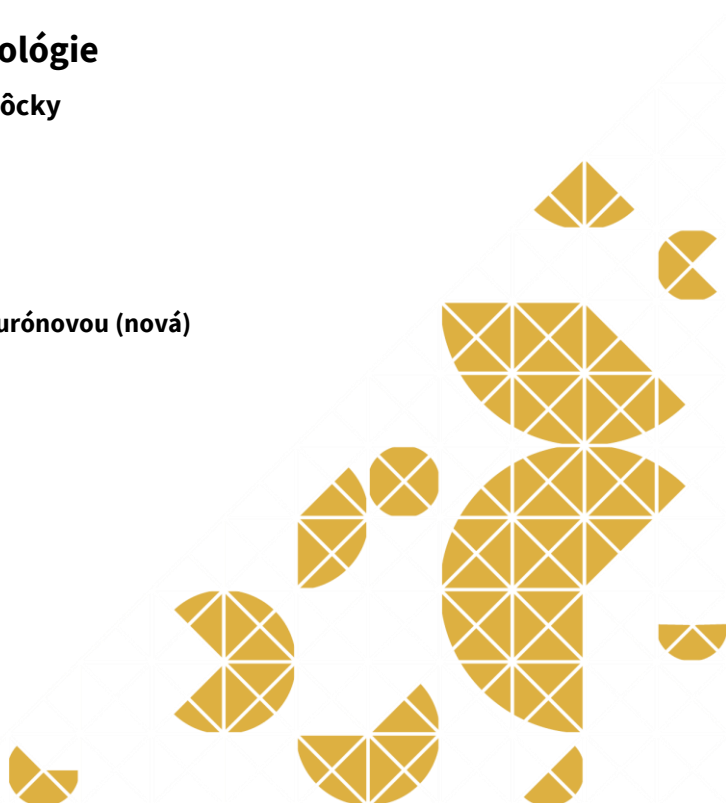
A88380

Publikované dňa:

20.12.2024

Link:

<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



## **INFORMÁCIE O OBSAHU**

### **Vydavateľ:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

### **Zodpovedný za obsah:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHZP4

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	4
Záver odborného hodnotenia .....	5
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	8
1. Predmet hodnotenia .....	9
1.1. Výskumné otázky .....	9
1.2. Inklúzne kritériá .....	9
2. Metóda .....	11
2.1. Výskumné podotázky .....	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	11
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	12
3.1. Základná charakteristika ochorenia .....	12
3.2. Manažment a liečba pacienta .....	12
3.3. Opis technológie .....	13
3.4. Certifikácia technológie .....	14
3.5. Požadované podmienky úhrady .....	14
3.6. Relevantné komparátory .....	14
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	15
4.1. Klinické dôkazy o účinnosti .....	15
4.2. Klinické dôkazy o bezpečnosti .....	17
4.3. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu .....	17
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	18
5.1. Opis a hodnotenie predloženej farmako-ekonomickej analýzy .....	18
5.2. Hodnotenie výsledkov medicínsko-ekonomickej analýzy .....	21
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	23
6.1. Základný scenár analýzy dopadu na rozpočet predložený výrobcom .....	23
6.2. Vyjadrenie NIHO k analýze dopadu na rozpočet a miera neistoty .....	23
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	25
7.1. Etická analýza .....	25
7.2. Organizačné aspekty .....	25
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	25
7.4. Právne aspekty .....	25
8. Zdroje .....	27
9. Apendix .....	28
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami .....	28
9.2. Komunikácia s výrobcom .....	28

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	9
Tabuľka 2: Prehľad výrobcom predložených klinických štúdií .....	15
Tabuľka 3 Výsledky základného scenára analýzy efektívnosti nákladov 1 (CEA1) predloženého výrobcom .....	21
Tabuľka 4 Výsledky základného scenára analýzy efektívnosti nákladov 2 (CEA2) predloženého výrobcom .....	21
Tabuľka 5: Výsledky analýzy efektívnosti nákladov 1 podľa NIHO .....	22
Tabuľka 6: Výsledky analýzy efektívnosti nákladov 2 podľa NIHO .....	22
Tabuľka 7: Predpokladaný počet liečených pacientov a náklady na HYIODINE podľa výrobcu .....	23
Tabuľka 8: Dopad kategorizácie HYIODINE na rozpočet podľa výrobcu .....	23

## Obrázky

Obrázok 1: Proporcía pacientov so zahojenou ranou do 12. týždňa .....	16
---	----

Obrázok 2: Výsledky v ukazovateli rýchlosti hojenia rán .....	16
Obrázok 3: Veľkosť rany počas liečby .....	17
Obrázok 4 Výpočet nákladov v CEA1.....	19
Obrázok 5 Výpočet nákladov na liečbu chronickej rany u jedného pacienta vstupujúcich do CEA2.....	19
Obrázok 6 Výpočet nákladov v CEA2.....	20

## Použité skratky

ABPI	Členkovo-brachiálny tlakový index, z angl. Ankle-brachial pressure index
ANG	Angiológ
CEA	Analýza efektívnosti nákladov, z angl. Cost-effectiveness analysis
CCH	Cievny chirurg
DER	Dermatovenerológ
DFU	Vred diabetickej nohy, z angl. diabetic foot ulcers
DM	Diabetes mellitus
CHI	Chirurg
IO	Indikačné obmedzenie
IQR	Interkvartilný rozsah, z angl. interquartile range
JK	Jódkadexomér
MER	Medicínsko-ekonomický rozbor
NCT	Identifikačné číslo ClinicalTrials.gov
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
OS	Celkové prežívanie, z angl. overall survival
PCH	Plastický chirurg
pSW	Vredy pochádzajúce z pooperačných rán, z angl. ulcers originating from post-surgical wounds
PU	Dekubit, z angl. pressure ulcer
SD	Smerodajná odchýlka, z angl. standard deviation
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
UCH	Úrazový chirurg
VLU	Venózne vredy na nohách, z angl. venous leg ulcers
ZP	Zdravotnícka pomôcka

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **vyhovieť** žiadosti o zaradenie technológie HYIODINE do Zoznamu kategorizovaných zdravotníckych pomôcok v indikácii krytia, čistenia a hydratácie hlbokých rán a kožných defektov.

Odporúčanie **vyhovieť žiadosti** o kategorizáciu technológie HYIODINE **je spojené s vysokou neistotou**, ktorá vyplýva najmä z nižšie uvedených bodov:

- **Klinický prínos HYIODINE voči komparátoru nebol výrobcom dostatočne preukázaný, pričom je otázne, či nemá HYIODINE nižšiu účinnosť než komparátor.** Výrobca predložil pre intervenciu len jednoramennú štúdiu s nízkou validitou. V analýze nákladovej efektívnosti sa využíva len naivné porovnanie s komparátorom, pričom štúdie s komparátorom nie sú z nášho pohľadu relevantné. Pri naivnom porovnaní pomocou štúdie komparátora, ktorú dohľadalo NIHO, vychádza v dvoch parametroch HYIODINE numericky menej účinný než komparátor.
- **Spotreba HYIODINE v reálnej klinickej praxi je neistá, čo má významný vplyv na celkovú neistotu analýzy nákladovej efektívnosti.** Výrobca v analýze nákladovej efektívnosti predpokladá výrazne nižšiu spotrebu HYIODINE na cm<sup>2</sup> rany oproti komparátoru IODOSORB. Spotrebu intervencie čerpá iba z odporúčaného a nie reálneho použitia v predloženej štúdii, pričom podľa návodu je spotreba významne závislá od charakteru rany. Výrobca tiež v analýze nezahrnul náklady na nespotrebované balenia intervencie a komparátora a zároveň nezohľadňuje čas od otvorenia, po ktorý je HYIODINE možné používať. Podľa návodu sa má balenie spotrebovať do 6 týždňov od otvorenia.
- **Počet pacientov vhodných na liečbu HYIODINE a počet spotrebovaných balení považujeme za podhodnotený**, čo zvyšuje neistotu analýzy dopadu na rozpočet.

### Odôvodnenie

#### Zdravotný problém a vzniknutá záťaž pre pacienta

- Chronické rany predstavujú závažný problém, ktorý postihuje približne 7 % populácie. Chronickou ranou môže byť napr. preležanina, vred predkolenia, diabetická noha a podobne. Po každej operácii môže v 5 až 20 % vzniknúť porucha hojenia operačnej rany a v 2 až 5 % ide o závažnejšie infekcie.
- Hodnotená zdravotnícka pomôcka:
  - Gél na krytie, čistenie a hydratáciu rán **HYIODINE**; 50 mg
- Komparátorom je:
  - Masť **IODOSORB** s jódkadexomérom antimikrobiálna; 2x20 g

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

Výrobca nepredložil dôkaz o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti hodnotenej technológie HYIODINE voči komparátoru IODOSORB. V medicínsko-ekonomickom rozbere (MER) popisuje len výsledky o účinnosti HYIODINE z jednoramennej štúdie Pecová a kol. 2023. Výrobca v analýze nákladovej efektívnosti využíva naivné porovnanie s komparátorom. NIHO vyhledalo vhodnejšiu štúdiu pre naivné porovnanie hodnotenej ZP s komparátorom, z ktorej vychádza numericky mierne lepšia účinnosť pre komparátor. Ide však o naivné porovnanie, z ktorého nie je možné robiť závery o relatívnej účinnosti.

- V **12. týždni od začiatku štúdie** malo v štúdii Pecová a kol. 2023 **kompletne zahojenú ranu** 57,6 % pacientov. Najviac úplne zahojených rán mali pacienti s diabetickým vredom (71,4 %) a najmenej pacienti s dekubitom (44,4 %).
- Priemerná **rýchlosť hojenia rán** pozorovaná v štúdii bola 1,27 % za deň. Najvyššia rýchlosť sa pozorovala pri diabetických vredoch (1,62 %/deň) a najnižšia pri venózných vredoch na nohách (1,04 %/deň).
- Výrobca neposkytol dôkaz o **komparatívnej bezpečnosti** HYIODINE.
- **Kvalita života** pacientov nebola v štúdii meraná.

- Štúdiá Pecová a kol. 2023 má viaceré nedostatky v **internej validite**:
  - štúdiá neobsahovala kontrolné rameno,
  - do štúdie bol zaradený nízky počet pacientov,
  - vysoká heterogenita pacientov v štúdiu,
  - štúdiu dokončil nízky počet pacientov,
  - sledovanie (trvanie štúdie) bolo krátke a
  - v štúdiu boli pacienti liečení antibiotickou liečbou podľa uváženia ošetrojúceho lekára, ktorej vplyv sa nedá oddeliť od účinnosti hodnotenej pomôcky.
- Nedostatky v **externej validite** štúdie Pecová a kol. 2023 sú, že štúdiá neobsahovala ako komparátor IODOSORB, nereportuje bezpečnosť (výskyt nežiadúcich udalostí) a nemerala kvalitu života pacientov.
- Výrobca v analýze nákladovej efektívnosti pri porovnaní účinnosti vykonáva **naivné porovnanie**, pričom využíva štúdie z roku 1989 a 1985 sledujúce účinnosť komparátora jódkadexoméru (JK) (IODOSORB je vo forme masť, komparátor v štúdiách bol prášok) len u populácie pacientov s venóznymi vredmi (vzhľadom na inklúzne kritéria štúdiu). Dohľadali sme novšiu štúdiu Raju a kol. z roku 2019 (41 pacientov liečených priamo masťou IODOSORB), ktorá reportuje účinnosť JK u populácie pacientov s chronickými vredmi (VLU, DFU a PU). **Výsledky účinnosti HYIODINE sú pri naivnom porovnaní s výsledkami tejto štúdie číselne horšie ako IODOSORB. Absentuje však vyhodnotenie výsledkov porovnania štatistickými metódami, na základe ktorého by bolo možné vykonať jasné závery.**

#### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- V pôvodnom nastavení preukazuje výrobca nákladovú efektívnosť HYIODINE na základe dvoch scenárov založených na analýze nákladovej efektívnosti (CEA). V CEA1 a aj v CEA2 dosiahol HYIODINE pri požadovanej výške úhrady 52,80 € za balenie voči IODOSORB dominantný výsledok. V rámci CEA1 dosahuje intervencia zlepšenie účinku o 0,09 (nevyjadriteľná jednotka vzhľadom na metodickú chybu) a nižšie náklady o 15,82 €. V základnom scenári v rámci CEA2 dosahuje intervencia voči komparátoru vyššiu mieru zahojenia rán v priebehu 12 týždňov o 17 p.b. a nižšie náklady o 792,64 €. V predloženej základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie prípadne metodicky správnejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje HYIODINE horší účinok v porovnaní s komparátorom IODOSORB pri nižších nákladoch.** V prípade CEA1 dosahuje HYIODINE inkrementálny prínos -0,008 p.b. v ukazovateli redukcie veľkosti rany a inkrementálne náklady -260,56 €. V analýze CEA2 dosahuje HYIODINE inkrementálny prínos -0,083 p.b. v ukazovateli dosiahnutia zahojených rán v priebehu 12 týždňov a inkrementálne náklady -260,56 €.
- **Výsledky analýzy nákladovej efektívnosti sú spojené s významnou neistotou.** Za hlavný zdroj neistoty považujeme absenciu dôkazu o komparatívnom prínose porovnávaných intervencií, v dôsledku čoho bolo vykonané iba naivné porovnanie. Ďalším zdrojom neistoty je neistá aktívna plocha, na ktorú vystačí jedno balenie HYIODINE z dôvodu rôznorodosti rán a frekvencie prevázov. Nezahrnutie nákladov na nespotrebované balenia ZP a nezohľadnenie času od otvorenia do ktorého sa má HYIODINE spotrebovať považujeme za zdroj neistoty. Neistota vyplýva aj z krátkodobého horizontu modelovania a nemodelovania nákladov na následnú liečbu u nevyliečených pacientov.

#### **Dopad na rozpočet**

- **Výrobca odhaduje sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za HYIODINE v treťom roku od zaradenia vo výške 2,6-tisíc €, pričom hrubý dopad zaradenia intervencie spolu s inými nákladmi na zdravotnú starostlivosť odhaduje na 74,5-tisíc €. Čistý dopad na rozpočet odhaduje na -39,6-tisíc €.**
- **Analýzu dopadu na rozpočet vykonanú výrobcom považujeme za výrazne podhodnotenú z pohľadu predpokladanej spotreby ZP, avšak kvôli neistote ohľadom počtu pacientov a ich spotreby ZP neprezentujeme NIHO scenár dopadu na rozpočet.** Rámcovo predpokladáme spotrebu HYIODINE porovnateľnú so súčasnou spotrebou IODOSORB. Spotrebu HYIODINE predpokladáme rádovo v stovkách až tisíckach balení ročne, nie v desiatkach ako predpokladá výrobca.
- Výrobcom vypočítaný šetriaci dopad na rozpočet je založený na zahrnutí iných nákladov na zdravotnú starostlivosť (ZS), ktoré priamo nesúvisia so ZP a navyše sú prebraté z USA. Takéto náklady štandardne

v rámci NIHO analýz dopadu na rozpočet nezahŕňame. Zároveň vychádza z výsledkov štúdie s veľmi nízkou validitou. V časti 4 sme preukázali, že komparatívny prínos hodnotenej ZP je otázný, číselne na základe výsledkov štúdie Raju a kol. 2019 horší. Výrobca pri výpočte čistého dopadu na rozpočet počíta s vyčíslenými nákladmi z CEA2, za použitia nákladov z USA a % nevylicených rán z podkladových štúdií. V prípade, ak by bola aktívna plocha na ktorú vystačí jedno balenie HYIODINE výrazne nižšia, nie je možné vylúčiť nešetriaci dopad na rozpočet.

### Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	21.06.2024
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	20.08.2024 <sup>1</sup>
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	20.12.2024
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	123 dní

<sup>1</sup> Dňa 19.08.2024 výrobca zdravotníckej pomôcky zverejnil na portáli kategorizácie aktualizovanú žiadosť spolu s novým medicínsko-ekonomickým rozborom. Vzhľadom doplnenie konania zo strany výrobcu bol aktualizovaný termín rozhodného začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia v súlade so zákonom č. 363/2011 Z. z. §75 ods. 10.



# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť technológie HYIODINE v porovnaní s relevantným komparátorom v indikácii hlbokých preležanín, diabetických defektov, vredov predkolenia, popálenín, rozpadnutých operačných rán, ťažko sa hojacích rán a rozsiahlych odrenín v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Aká je nákladová efektívnosť technológie HYIODINE?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady technológie HYIODINE?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. <b>P</b> opulation)	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hlboké preležaniny</li> <li>• Diabetické vredy</li> <li>• Vredy predkolenia</li> <li>• Popáleniny</li> <li>• Rozpadnuté operačné rany</li> <li>• Ťažko sa hojace rany</li> <li>• Rozsiahle odreniny</li> </ul> <p><b>Účel určenia zdravotníckej pomôcky:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HYIODINE sa používa na krytie, čistenie a hydratáciu hlbokých rán a kožných defektov. Ide najmä o hlboké preležaniny, diabetické defekty, vredy predkolenia, popáleniny, rozpadnuté operačné rany, ťažko sa hojace rany a rozsiahle odreniny.</li> <li>• HYIODINE je taktiež vhodný pre liečbu infikovaných rán. Svojimi hydratačnými vlastnosťami zabraňuje adhézii obväzového materiálu k rane a súčasne udržiava priaznivé prostredie pre jej hojenie.</li> <li>• HYIODINE je primárna sterilná antiadhezívna a atraumatická zdravotnícka pomôcka vhodná na krytie, čistenie a hydratáciu hlbokých rán a kožných defektov. Zaisťuje priaznivé prostredie pre hojenie rany a jej lubrikačné vlastnosti sú ideálne pre zábranu adhézie obväzu k rane.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú výrobca požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Výrobca nenavrhne indikačné obmedzenie. Populácia pre ktorú žiada úhradu je určená účelom určenia.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: ANG (angiológ), CCH (cievny chirurg), DER (dermatovenerológ), CHI (chirurg), PCH (plastický chirurg), UCH (úrazový chirurg)</li> <li>• Množstevné limity: Potrebné množstvo zdravotníckych pomôcok na vlhké hojenie rán musí lekár zdôvodniť v zdravotnej dokumentácii pri každom predpise (veľkosť rany, veľkosť a množstvo materiálu, potrebného na jeden preväz, nevyhnutnú frekvenciu preväzov počas určeného obdobia do ďalšieho predpisu – spravidla mesiac).</li> </ul>
Intervencia (z angl. <b>I</b> ntervention)	Gél na krytie, čistenie a hydratáciu rán <b>HYIODINE</b> – sterilný, antiahezívny, čistiaci, hydratačný; 50 mg
Komparátor (z angl. <b>C</b> ontrol)	Masť <b>IODOSORB</b> s jódkadexomérom antimikrobiálna, 2x20 g (A4834A; A8.3.2 Masť s aktívnym jódom)
Ukazovatele (z angl. <b>O</b> utcomes)	
Klinická účinnosť	<b>Mortalita</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Podiel pacientov s kompletne zahojenými ranami</b></li> <li>• <b>Rýchlosť hojenia rany</b></li> <li>• <b>Veľkosť rany v priebehu liečby</b></li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>2</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Ekonomické hodnotenie	Podklady výrobcu k ekonomickému hodnoteniu (medicínsko-ekonomický rozbor) a ďalšie zdroje.
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

<sup>2</sup> [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebaistoť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

## 2. Metóda

### Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení.

Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Formálne náležitosti žiadostí (napr. úradne určená cena v iných členských štátoch, platnosť certifikácie, úhrada správneho poplatku a pod.) kontroluje MZ SR.

### 2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané prevažne metodikou, ktorú NIHO používa pri štandardnom hodnotení liekov a ktorá sa opiera o EUnetHTA Core Model 3.0. Nakoľko je tento model určený iba pre vybranú skupinu zdravotníckych technológií, ktoré nie sú liekmi, nie je možné ho naplno využiť pri hodnotení všetkých zdravotníckych pomôcok (ZP), špeciálnych zdravotníckych materiálov (ŠZM) a dietetických potravín (DP).

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté výrobcom ako súčasť žiadosti (medicínsko-ekonomický rozbor, publikácie a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované MZ SR.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (PubMed).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných vydavateľstiev, zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 29.10.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 13.11.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

## 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

### 3.1. Základná charakteristika ochorenia

Chronické rany predstavujú závažný problém, ktorý postihuje približne 7 % populácie. Chronickou ranou môže byť napr. preležanina, vred predkolenia, diabetická noha a podobne. Po každej operácii môže v 5 až 20 % prípadov vzniknúť porucha hojenia operačnej rany a v 2 až 5 % prípadov ide o závažnejšie infekcie [1].

Dekubity (preležaniny) sú chronické rany zapríčinené stratou tkaniva v dôsledku ischémie, ktorá vzniká pôsobením tlaku. Dôležitým faktorom pri vzniku dekubitu je, že vzniká v hĺbkových štruktúrach (najviac citlivé tukové a svalové tkanivo), odkiaľ preniká do povrchových štruktúr. Dekubitmi sú ohrození najmä chronickí pacienti. Dekubit sa môže vytvoriť, i keď je dodržaný dvojhodinový režim polohovania. Najčastejšie vznikajú na tzv. predilekčných miestach, t. j. nad krížovou kosťou, päťovými kosťami, trňom siedmeho stavca, nad hrebeňmi lopatiek, lakťovými kĺbmi, na zadku a nad záhlavnou kosťou [2]. 70 % zo všetkých zistených dekubitov sa vyskytuje u ľudí nad 70 rokov. Z domácej do ústavnej starostlivosti prichádza s preležaninami asi 20 % pacientov. Len necelých 60 % preležanín III. štádia sa počas 6 mesiacov zahojí; spomedzi pacientov v IV. štádium počas 6 mesiacov až 1 roku zomrie 30 % až 50 % na dekubitálnu sepsu [1].

Diabetický vred predkolenia patrí medzi syndróm diabetickej nohy. Syndróm diabetickej nohy je podľa Svetovej zdravotníckej organizácie definovaný ako: infekcia, ulcerácia a/alebo deštrukcia hlbokých tkanív spojená s neurologickými abnormalitami a s rôznym stupňom ischemickej choroby dolných končatín na nohách. Syndróm diabetickej nohy sa vyvinie približne u 15 % pacientov s diabetes melitus (DM) v priebehu ich života. Prevalencia diabetických ulcerácií sa udáva v rozsahu 3 – 10 % všetkých diabetikov, pričom ročná incidencia je 2 – 11 % [3].

Najčastejšou príčinou vzniku vredu predkolenia je chronická žilová insuficiencia (cca 70 % ulcerácií). Arteriálne vrede predkolenia sa vyskytujú asi u 10 % pacientov. Vznikajú v dôsledku stenózy uzáverov tepien privádzajúcich okysličenú krv do končatiny. Všetci pacienti s ulceráciou na predkoleniach by mali byť vyšetrení meraním členkovo-brachiálneho tlakového indexu (ABPI). Toto meranie by mala vykonať len zaškolená osoba. Prevalencia vredov predkolenia sa pohybuje od 0,6 do 1,6/1000 obyvateľov, zvyšuje sa na 10 – 30/1000 osôb starších ako 85 rokov. Významný fakt je vysoký počet recidív u pacientov s ulceráciou predkolenia, čo je 26 % do jedného roka a 31 % do 18 mesiacov od remisie [1].

Popáleniny patria k najčastejším úrazom v každom veku. V prevažnej väčšine prípadov ide o malé úrazy, často nepatrné, keď postihnutí ani nevyhľadajú lekársku pomoc. Ročne je na Slovensku lekársky ošetrovaných okolo 25 000 až 27 000 popáleninových úrazov, z čoho je hospitalizovaných okolo 2 000 pacientov. Najčastejšou príčinou popálenín na Slovensku sú obareniny, za tým nasledujú popáleniny plameňom a výbuchom, kontaktné popáleniny a najzriedkavejšie sú popáleniny elektrickým prúdom, chemické (poleptania) a omrzliny. Najčastejšie vznikajú popáleniny v domácnosti, alebo pri domácich prácach. Pracovné úrazy predstavujú menej ako 20 % všetkých popálenín [4].

### 3.2. Manažment a liečba pacienta

Podľa štandardného postupu manažmentu rán [5] sa po vyčistení rany a okolia musia pri výbere vhodného krytia na rany zohľadniť nasledujúce aspekty a podmienky:

1. Manažment biofilmu a infekcie: pri predpokladaní biofilmu v rane volíme krytia, ktoré dokážu ničiť matrix biofilmu (napr. antiseptické preparáty s polyhexanid, chlórnan sodný/kyselina chlórna), a ktoré dokážu potlačovať po debridemente (odstránenie nečistôt a odumretého tkaniva z rany) novotvorbu biofilmu obmedzením rastu baktérií v rane (antimikrobiálne prísady, napr. ióny striebra alebo antiseptiká).
2. Manažment exsudátu: schopnosť krytia drénovať z rany a fixovať v krytí nadbytočný exsudát pri nadmernej secernácii (superabsorbenty), strednej až miernej secernácii (penové krytia), miernej až žiadnej secernácii (hydrobalančné krytia, hydrogély). Pri suchých ranách sa použijú zvlhčovacie krytia (roztokom aktivované krytia, hydrogély). Pri lymfedémoch je dôležitá aj veľkosť superabsorbentu, aby dokázala absorbovať dostatočné množstvo tekutiny bez toho, aby došlo k sekundárnej macerácii okolitej kože.

3. Traumatizácia okolia rany lepidlou vrstvou (lepivé, nelepivé krytia, eliminácia fixačných náplastí) a atraumatické snímanie obväzu s ohľadom na frekvenciu preväzov (silikónom impregnované sieťky).
4. Povrch a podmínovanie rany (plošné, výplňové krytia). Pri ranách v blízkosti prirodzených otvorov sa snažíme voliť krytie, ktoré neumožní prestup moču, alebo stolice do krytia a do rany (napr. lepivé formy).
5. Okolité koža a jej ochrana: ešte pred aplikáciou krytia ošetriť suchú kožu (mastné krémy). Okolie kože chrániť pred účinkom exsudátu a zaparením ochrannými krémami, emolienkami, prípadne na bezprostredné okolie rany aplikovať ochranné krytie (fóliové, hydrokoloidné tenké, penové krytie, impregnované sieťky). Ošetrovanie exsudátom iritovanej kože, alebo mikrobiálneho ekzému, venózne stázovej dermatitídy (iritovaná koža, pruritus) topickými kortikosteroidmi.
6. Frekvencia preväzov: pri ošetrovaní rán sa snažíme minimalizovať frekvenciu preväzov tak, aby rana mala dostatok času na vlastnú regeneráciu (udržanie vhodnej vlhkosti v rane a vhodnej teploty). Príliš časté preväzy a vysušovanie rany na vzduchu spomaľujú hojenie. Vhodný časový interval a typ krytia volíme tak, aby do ďalšej kontroly a preväzu nedošlo k adhézii krytia ku rane a jej okrajom, aby krytie dostatočne uzavrelo exsudát bez pretekania a iritácie okolia. Frekvencia výmeny krytia je v čistiacej fáze rany pri chronických ranách bez známkov zápalu spravidla každý druhý deň. V granulačnej a epitelizačnej fáze rany sa doba ponechania vhodného krytia môže individuálne predĺžiť na tri až päť dní. Počas doby zjavných príznakov lokálnej infekcie je interval preväzu rany denne.

### 3.3. Opis technológie

HYIODINE je hydrogélové krytie na rany obsahujúce hyaluronát sodný a trijodid draselný (komplex jódu a jodidu draselného). Predpokladaný mechanizmus účinku je založený na antiseptických vlastnostiach trijodidu draselného. Komplex zabraňuje rýchlemu rozkladu hyaluronátu sodného baktériami prítomnými v rane alebo v jej okolí. Hyaluronát sodný (HS) je polysacharid bez priameho farmakologického účinku, mal by podporovať hojenie rán fyzikálnou cestou. Účinok HS by mal byť založený na jeho schopnosti priťahovať vodu a tak vytvárať hydrogél podporujúci hojenie rán prirodzeným mechanizmom. Vďaka svojej schopnosti odvádzať vodu z okolitého tkaniva na povrch rany a ďalej do obväzu, by mal zabezpečovať čistenie rany od nekrotického tkaniva [6].

Spôsob aplikácie HYIODINE:

- Pri malých defektoch sa HYIODINE aplikuje priamo na ranu (najlepšie pomocou sterilnej injekčnej striekačky) a rana sa potom prekryje sterilným obväzom (netkanou textíliou, vrstveným obväzom, sterilnou gázou alebo náplastou). Obväz sa vymieňa v jednodňových až trojdňových intervaloch až do úplného zahojenia rany.
- Pokiaľ ide o liečbu väčších defektov (viac ako 3 cm<sup>2</sup>), preparát HYIODINE sa aplikuje prostredníctvom sterilnej netkanej textílie alebo sterilnej gázy. Na netkanú textíliu alebo gázu sa pomocou sterilnej injekčnej striekačky aplikuje príslušné množstvo preparátu HYIODINE. Gázu alebo textíliu je potrebné premievať v prstoch, kým nebude prípravkom HYIODINE dostatočne nasýtená. Potom stlačením prstami gázy či textílie, malo by byť možné z nej vytlačiť malé množstvo prípravku HYIODINE. Odporúčané použité množstvo sa odlišuje podľa veľkosti gázy alebo textílie: 2 ml prípravku HYIODINE na štvorec s veľkosťou 5 x 5 cm, 5 ml prípravku na štvorec s veľkosťou 7,5 x 7,5 cm, 7–8 ml na štvorec 10 x 10 cm.
- Do menších dutín alebo fistúl je možné HYIODINE priamo vstrekať pomocou injekčnej striekačky. Potom by mala byť na povrchu rany aplikovaná gáza nasýtená v HYIODINE a rana prekrytá vhodným sekundárnym krytím.
- Pri ošetrovaní hlbokých dutín alebo fistúl sa odporúča nasledujúci postup: malé množstvo HYIODINE sa vstreka priamo do fistuly alebo dutiny. Potom sa dutina vyplní sterilnou gázou dobre presýtenou prípravkom HYIODINE.
- Aplikácia prostredníctvom polyuretánovej peny (vhodné na ošetrovanie plošných neinfikovaných rán). Sterilnú polyuretánovú penu je potrebné zostrihnúť do približného tvaru rany. Na jednu stranu peny sa pomocou injekčnej striekačky rovnomerne nanesie preparát HYIODINE a touto stranou sa pena priloží na ranu.
- Aplikácia v kombinácii s masným tylom (vhodné na ošetrovanie plošných suchých rán). HYIODINE sa aplikuje priamo na ranu a následne sa prekryje masným tylom. Rana sa ďalej prekryje sekundárnym absorpčným krytím a následne fixuje obväzom alebo náplastou [návod na použitie, 6].

Podľa návodu sa použitie HYIODINE u pacientov s ochorením štítnej žľazy má konzultovať s ošetrojúcim lekárom [6].

### 3.4. Certifikácia technológie

#### Účel určenia ZP:

HYIODINE sa používa na krytie, čistenie a hydratáciu hlbokých rán a kožných defektov. Ide najmä o hlboké preležaniny, diabetické defekty, vredy predkolenia, popáleniny, rozpadnuté operačné rany, ťažko sa hojace rany a rozsiahle odreniny.

HYIODINE je taktiež vhodný pre liečbu infikovaných rán. Svojimi hydratačnými vlastnosťami zabraňuje adhézii obväzového materiálu k rane a súčasne udržiava priaznivé prostredie pre jej hojenie.

HYIODINE je primárna sterilná antiadhezívna a atraumatická zdravotnícka pomôcka vhodná na krytie, čistenie a hydratáciu hlbokých rán a kožných defektov. Zaisťuje priaznivé prostredie pre hojenie rany a jej lubrikačné vlastnosti sú ideálne pre zábranu adhézie obväzu k rane.

Certifikát CE (z fr. Conformité Européenne, európska zhoda) bol pre HYIODINE vydaný v kategórii *Neadherentné krytie, permeabilné, antimikrobiálne Vysoko absorbčné krytie, kvapalné, hydrofilný gél*. HYIODINE patrí do **rizikovej triedy III**, podľa Nariadenia MDR (EÚ) 2017/745. CE, ktorý priložil výrobca v žiadosti je platný od 18.05.2021 do 27.05. 2024. CE bol vydaný spoločnosťou Institut pro testování a certifikaci, a.s.

### 3.5. Požadované podmienky úhrady

V prípade ZP HYIODINE 50g výrobca navrhuje úhradu zdravotnej poisťovne vo výške 52,80 €. Výrobca žiada o zaradenie ZP do novej podskupiny A8.3.4. Gél s aktívnym jódom a kyselinou hyaluronovou.

Výrobca v samotnej žiadosti nenavrhuje IO, ale v MER v časti C2 uvádza:

Prípravok HYIODINE sa používa na krytie, čistenie a hydratáciu hlbokých rán a kožných defektov. Ide najmä o hlboké preležaniny, diabetické defekty, vredy predkolenia, popáleniny, rozpadnuté operačné rany, ťažko sa hojace rany a rozsiahle odreniny. HYIODINE je taktiež vhodný na liečbu infikovaných rán.

Návrh preskripčného obmedzenia: ANG (angiológ), CCH (cievny chirurg), DER (dermatovenerológ), CHI (chirurg), PCH (plastický chirurg), UCH (úrazový chirurg)

Množstevné limity: Potrebné množstvo zdravotníckych pomôcok na vlhké hojenie rán musí lekár zdôvodniť v zdravotnej dokumentácii pri každom predpise (veľkosť rany, veľkosť a množstvo materiálu, potrebného na jeden preväz, nevyhnutnú frekvenciu preväzov počas určeného obdobia do ďalšieho predpisu – spravidla mesiac).

### 3.6. Relevantné komparátory

V prípade ZP HYIODINE 50 g považujeme za relevantný komparátor masť IODOSORB s jódkadexomérom antimikrobiálna, 2 x 20g (ŠÚKL kód: A4834A, podskupina A8.3.2 Masť s aktívnym jódom).

Uvedenú ZP považuje aj výrobca HYIODINE za relevantný komparátor. Vzhľadom k tomu, že farmakologický účinok má trijodid draselný, považujeme za vhodné porovnať ZP s prípravkom obsahujúcim aktívny jód. V kategorizačnom zozname je dostupná masť, ktorá svojím spôsobom aplikácie najviac pripomína hodnotenú ZP. Podľa údajov z NCZI za posledný rok (2 – 4 kvartál 2023, 1. kvartál 2024) bola spotreba IODOSORB 1 699 ks.

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

### 4.1. Klinické dôkazy o účinnosti

Ako dôkaz klinickej účinnosti ZP, výrobca predložil jednoramennú štúdiu, ktorej charakteristiky sú uvedené v tabuľke nižšie. (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Prehľad výrobcom predložených klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
-	Pecová a kol. 2023	HYIODINE	-	56	ukončená

Zdroj: [7]

Pecová a kol. 2023 bola jednoramenná, otvorená klinická štúdia po uvedení na trh (z angl. post-market clinical follow-up study). Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti s hlbokými ranami trvajúcimi viac ako 6 týždňov. Pacienti mali venózne vredy na nohách (22,4 %), diabetické vredy (17,2 %), dekubity (31,0 %) a vredy pochádzajúce z pooperačných rán (24,1 %). 32,8 % pacientov malo infekciu v rane. Pacienti boli v štúdiu sledovaní 12 týždňov a štúdiu ukončilo 33 (59 %) pacientov z celkového počtu 56. V štúdiu boli sledované ukazovatele:

- proporcia zahojených rán do 12. týždňa (zahojená rana je charakterizovaná 100 %-ným uzatvorením),
- rýchlosť hojenia (redukcia veľkosti rany v % za deň) a
- veľkosť rany v priebehu liečby.

Výrobca v medicínsko-ekonomickom rozbere nereportuje komparatívnu účinnosť a bezpečnosť. Reportuje len výsledky jednoramennej štúdie. Nedohľadali sme žiadnu dvojramennú štúdiu intervencie s relevantným komparátorom. Výrobca v analýze nákladovej efektívnosti využíva naivné porovnanie voči komparátoru. Účinnosť komparátora čerpá z dvoch štúdií Holloway a kol., 1989 [8] a Ormiston a kol. 1985 [9].

Holloway a kol., 1989 bola dvojramenná, randomizovaná štúdia zahŕňajúca 75 pacientov s venóznymi vredmi. **Štúdiu nepovažujeme za vhodný zdroj účinnosti komparátora.** V intervenčnom ramene štúdie sa pacienti liečili Iodosorbom v práškovej forme, nie vo forme masti. Zároveň štúdia zahŕňala pacientov s jedným typom vriedu. Rok vykonania štúdie považujeme za príliš vzdialený súčasnosti vzhľadom na pokrok v medicíne a ošetrovatelstve [8].

Ormiston a kol. 1985 bola dvojramenná randomizovaná štúdia zahŕňajúca 60 pacientov s venóznymi vredmi. **Štúdiu nepovažujeme za vhodný zdroj účinnosti komparátora.** V intervenčnom ramene bol používaný k liečbe pacientov Iodosorb v práškovej forme, nie vo forme masti. Zároveň štúdia poskytuje dôkaz iba pre pacientov s venóznym vredom a taktiež rok vykonania štúdie považujeme za príliš vzdialený súčasnosti [9].

Ako zdroj účinnosti komparátora do naivného porovnania pre účely analýzy nákladovej efektívnosti sme dohľadali novšiu randomizovanú, kontrolovanú štúdiu Raju a kol. z roku 2019 [10] (41 pacientov liečených priamo masťou obsahujúcou jódkadexomér, JK), ktorá reportuje účinnosť JK u populácie pacientov s chronickými vredmi (VLU, DFU a PU) (n = 145). **Túto štúdiu považujeme za vhodnejší zdroj účinnosti komparátora než vyššie uvedené štúdie, naivné porovnanie však považujeme za významný zdroj neistoty.**

#### 4.1.1 Výsledky účinnosti

Neboli dohľadané štúdie sledujúce ukazovatele mortality a kvality života.

#### Proporcia zahojených rán do 12. týždňa

Výsledky štúdie Pecová a kol. 2023 v ukazovateli proporcie zahojených rán do 12. týždňa sumarizuje obrázok nižšie (Obrázok 1).

Obrázok 1: Proporcia pacientov so zahojenou ranou do 12. týždňa

	All Wounds	DFU	VLU	PU	pSW
Healed	57.6% (19/33)	71.4% (5/7)	55.6% (5/9)	44.4% (4/9)	62.5% (5/8)

Zdroj: [7]

Štúdiu dokončilo 33 pacientov; DFU – vred diabetickej nohy (z angl. diabetic foot ulcers); VLU – venózne vredy na nohách (z angl. venous leg ulcers); PU – dekubity (z angl. pressure ulcers); pSW – vredy pochádzajúce z pooperačných rán (z angl. ulcers originating from post-surgical wounds)

V štúdiu Raju a kol. z roku 2019 [10] sa pozorovala 94,3 %-ná redukcia veľkosti rany pri použití masti JK medzi počiatočnou hodnotou a 12. týždňom. Priemerná zmena veľkosti rany bola  $5,19 \text{ cm}^2 \pm 2,28 \text{ cm}^2$  za 12 týždňov trvania štúdie. U 65,9 % pacientov sa v 12. týždni pozorovalo kompletne zahojenie rany.

### Rýchlosť hojenia rán

Výsledky štúdie Pecová a kol. 2023 v ukazovateli rýchlosti hojenia rán (redukcia veľkosti rany v % za deň) sumarizuje obrázok nižšie (Obrázok 2). Rýchlosť hojenia rán v jednotkách % zmenšenia veľkosti za deň sa v priebehu štúdie zvyšovala, až po približne 6 %/deň v prípade DFU a pSW. Rýchlosť hojenia rán VLU a PU bola nižšia, v 12. týždni na úrovni 4 %/deň, respektíve 2,53 %/deň. Priemerná celková rýchlosť hojenia rán v štúdiu nezávisle na ich etiológii bola 1,27 %/deň.

Obrázok 2: Výsledky v ukazovateli rýchlosti hojenia rán

	All Wounds			DFU			VLU			PU			pSW		
	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
Overall	1.27	1.06	56	1.62	1.19	10	1.04	0.77	13	1.22	1.11	18	1.22	1.23	15
Week 2	0.54	3.08	56	1.11	2.03	10	-0.44	2.93	13	1.39	2.41	18	-0.06	4.54	15
Week 4	2.15	2.38	52	2.54	1.43	9	1.99	2.11	11	1.58	2.50	17	2.28	2.73	15
Week 6	2.43	2.37	42	3.61	0.67	8	2.53	1.97	9	2.14	2.82	14	1.75	1.28	11
Week 8	2.63	2.78	33	3.38	2.85	8	3.13	3.13	6	2.42	3.11	10	2.06	2.66	9
Week 10	2.89	3.43	25	4.76	2.34	7	2.16	2.48	6	0.79	4.63	8	4.04	2.43	4
Week 12	4.38	3.19	17	5.69	1.71	5	4.00	3.40	4	2.53	4.09	6	6.51	0.90	2

Zdroj: [7]

DFU – vred diabetickej nohy (z angl. diabetic foot ulcers); VLU – venózne vredy na nohách (z angl. venous leg ulcers); PU – dekubity (z angl. pressure ulcers); pSW – vredy pochádzajúce z pooperačných rán (z angl. ulcers originating from post-surgical wounds); SD – smerodajná odchýlka (z angl. standard deviation)

### Veľkosť rany počas liečby

Výsledky štúdie Pecová a kol. 2023 v ukazovateli veľkosti rany počas liečby sumarizuje obrázok nižšie (Obrázok 3).



Obrázok 3: Veľkosť rany počas liečby

	All Wounds				DFU				VLU				PU				pSW			
	M	IQR	p	n	M	IQR	p	n	M	IQR	p	n	M	IQR	p	n	M	IQR	p	n
Week 0	16.8	34	NA	56	30	30	NA	10	38	37	NA	13	11.3	18	NA	18	11.5	26	NA	15
Week 2	15	32	**	56	22	23	0.1	10	38	27	0.22	13	8.8	19	0.06	18	12.9	20	0.11	15
Week 4	8	24	***	52	11	14	**	9	32	45	0.11	11	5.0	10	**	17	4.8	22	0.05	15
Week 6	6	16	***	42	6.8	6.3	**	8	15	44	0.06	9	5.5	11	**	14	7.0	24	**	11
Week 8	5.3	18	***	33	4.5	5.1	**	8	4.5	55	0.05	6	7.1	9.8	**	10	14.4	23	*	9
Week 10	2	16	***	25	0.5	2.7	**	7	22	46	0.08	6	11.3	16	*	8	6.4	11	0.13	4
Week 12	1.1	21	***	17	0.5	0.8	*	5	17	36	0.06	4	12.1	19	*	6	1.0	1	NA	2

Zdroj: [7]

DFU – vred diabetickej nohy (z angl. diabetic foot ulcers); VLU – venózne vredy na nohách (z angl. venous leg ulcers); PU – dekubity (z angl. pressure ulcers); pSW – vredy pochádzajúce z pooperačných rán (z angl. ulcers originating from post-surgical wounds); M – medián plochy rany (cm<sup>2</sup>); IQR – interkvartilný rozsah (z angl. interquartile range); \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

## 4.2. Klinické dôkazy o bezpečnosti

Nebola nájdená štúdia reportujúca výskyt nežiaducich udalostí v priebehu liečby hodnotenou technológiou HYIODINE. Dôkaz o bezpečnosti ZP čiastočne poskytuje certifikát CE popísaný v časti 3.4.

## 4.3. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### Interná validita

Klinická štúdia Pecová a kol. 2023 bola dizajnovaná ako otvorená klinická štúdia po uvedení na trh, kvalita dôkazu je preto nízka. Primárne nedostatky v internej validite štúdie uvádzame nižšie:

- **Štúdia neobsahovala kontrolné rameno.** Nie je preto možné posúdiť vplyv faktorov ako napríklad ošetrovateľská prax v zapojených centrách na výsledky štúdie. Autori štúdie uvádzajú, že štúdia poskytla informácie, ktoré povedú k príprave kontrolovanej štúdie.
- **Do štúdie bol zaradený nízky počet pacientov a ich heterogenita bola vysoká.** Zároveň pacienti zaradení do štúdie mali jeden zo štyroch typov rán, čo znižuje silu dôkazu pre jednotlivé subpopulácie a generalizáciu pozorovaných výsledkov.
- **Štúdiu dokončil nízky počet pacientov (58,9 %).** Dôvody ukončenia liečby nie sú plne vysvetlené v publikácii, čo zvyšuje mieru neistoty.
- **Krátke trvanie štúdie.** Štúdia trvala maximálne 12 týždňov, čo môže byť nízka doba na posúdenie hojenia dlhotrvajúcich rán.
- **Pacienti v štúdiu mohli užívať antibiotickú liečbu podľa uváženia ošetrojúceho lekára.** Vzhľadom na chýbajúce kontrolné rameno nie je možné oddeliť prínos antibiotickej liečby od prínosu hodnotenej intervencie na pozorovaných výsledkoch.

### Externá validita

Primárne nedostatky v externej validite štúdie Pecová a kol. 2023 uvádzame nižšie:

- **Štúdia neposkytuje dôkaz o komparatívnej účinnosti intervencie voči masti IODOSORB.** Ako bližšie uvádzame v častiach 4.1 a 5, výrobca pre komparatívnu účinnosť využíva iba naivné porovnanie. Aj napriek tomu, že sme vyhľadali vhodnejšiu štúdiu pre účinnosť komparátora než doložil výrobca, **naivné porovnanie považujeme za výrazný zdroj neistoty v hodnotení.**
- Nie sú reportované výsledky bezpečnosti liečby v ukazovateľoch výskytu nežiaducich udalostí.
- **Štúdia neposkytuje dôkaz o účinnosti hodnotenej intervencie pre populácie pacientov s rozsiahlymi odreninami a popáleninami.**

## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

### 5.1. Opis a hodnotenie predloženej farmako-ekonomickej analýzy

#### 5.1.1 Typ analýzy

Výrobca ZP vykonal analýzu nákladovej efektívnosti vo forme výpočtu v rámci MER, t.j. bez predloženia samostatného modelu. Výrobca zvolil ako komparátor masť IODOSORB s jódkadexomérom antimikrobiálna, 2 x 20g (ŠÚKL kód: A4834A, podskupina A8.3.2 Masť s aktívnym jódom). Vzhľadom na predpokladanú rozdielnú účinnosť výrobca zvolil analýzu efektívnosti nákladov (CEA, z angl. cost-effectiveness analysis), pričom predkladá 2 scenáre CEA v závislosti od zvoleného ukazovateľa účinnosti.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Akceptujeme s neistotou** typ analýzy zvolený výrobcom. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** výber komparátora. Diskusia k výberu komparátora je uvedená v časti 3.6.
- **Akceptujeme s neistotou** typ zvolenej analýzy. Základným predpokladom použitia CEA je rozdielna účinnosť hodnotenej intervencie a komparátora. Výrobca však neposkytol jednoznačný dôkaz o ich rozdielnej klinickej účinnosti.

#### 5.1.2 Údaje o účinnosti

Výrobca používa naivné porovnanie účinnosti hodnotenej intervencie s JK. Účinnosť JK čerpá zo štúdií Holloway a kol., 1989 [8] a Ormiston a kol. 1985 [9]. Výrobca berie do úvahy dva ukazovatele účinnosti a to podporu epitelizácie tkaniva (rýchlosť hojenia rán) v analýze CEA1 a dosiahnutie zahojenia rany v priebehu 12 týždňov v analýze CEA2. V prípade analýzy založenej na epitelizácii tkaniva využíva v ramene s komparátorom ukazovateľ vyjadrený v jednotkách  $\text{cm}^2/\text{týždeň}$  a v prípade intervencie v  $\%/deň$ . Predpokladáme, že uvedené porovnanie vykonáva vzhľadom na využité hodnoty len pre populáciu pacientov s venóznym vredom.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Neakceptujeme** použité údaje o účinnosti. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** zdroj údajov o účinnosti JK. Výrobca čerpá účinnosť JK zo štúdií z roku 1989 a 1985, pričom liečebné štandardy považujeme za neporovnateľné so súčasnými vzhľadom na 35, respektíve 39 ročný pokrok v medicíne. Zároveň výrobca pri výpočte využíva mieru epitelizácie tkaniva z publikácie Holloway a kol., 1989 na úrovni  $0,95 \text{ cm}^2/\text{týždeň}$  a rýchlosť hojenia rany zo štúdie Pecová a kol. 2023 na úrovni  $1,04 \%/deň$ . **Uvedené ukazovatele sú diametrálne rozdielne a nie je ich možné kombinovať pri výpočte ICER-u.**
  - Dohľadali sme novšiu randomizovanú, kontrolovanú štúdiu Raju a kol. z roku 2019 [11]. V tejto štúdiu sa pozorovala  $94,3 \%$ -ná redukcia veľkosti rany pri použití masti JK medzi počiatočnou hodnotou a 12. týždňom. Priemerná zmena veľkosti rany bola  $5,19 \text{ cm}^2 \pm 2,28 \text{ cm}^2$  za 12 týždňov trvania štúdie. U  $65,9 \%$  pacientov sa v 12. týždni pozorovalo kompletne zahojenie rany.
  - Za porovnateľné ukazovatele účinnosti považujeme proporciu pacientov s kompletným zahojením rany v 12. týždni a redukciu veľkosti rany v  $\%$  medzi počiatočnou hodnotou a 12. týždňom. V štúdiu Pecová a kol. 2023 sa pozorovalo kompletne zahojenie rany v 12. týždni u  $57,6 \%$  pacientov. Na základe mediánu veľkostí rán na začiatku štúdie ( $16,8 \text{ cm}^2$ ) a na jej konci v 12. týždni ( $1,1 \text{ cm}^2$ ) sme vypočítali redukciu veľkosti na úrovni  $93,5 \%$ .
  - Využitie naivného porovnania pre dôkaz o komparatívnej účinnosti považujeme za zdroj významnej **neistoty**.

#### 5.1.3 Náklady

V **CEA1** (podpora epitelizácie tkaniva) výrobca využíva navrhovanú úhradu  $52,80 \text{ €}$  pri výpočte nákladov za hodnotenú intervenciu HYIODINE 50 g. Náklady na masť IODOSORB čerpá výrobca z kategorizačného zoznamu platného k 4/2024 vo výške  $21,03 \text{ €/ks}$ . Úhradu prepočítava na  $1 \text{ cm}^2$  aktívnej plochy. Podľa štúdie Pecová a kol. 2023 [7] sa na  $12,5 \text{ cm}^2$  aplikuje  $1 \text{ ml}$  HYIODINE, čo zodpovedá  $1 \text{ g}$  (hustota  $1 \text{ g/cm}^3$ ) a teda aktívna plocha balenia HYIODINE je  $625 \text{ cm}^2$ . Aktívnu plochu v prípade komparátora výrobca čerpá z MER v konaní ID12648, podľa ktorého

je aktívna plocha 61,75 cm<sup>2</sup>. Následne úhradu za HYIODINE prepočítava na aktívnu plochu komparátora (61,75 cm<sup>2</sup>), čo predstavuje 5,21 €. Výpočet z MER je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 4).

Obrázok 4 Výpočet nákladov v CEA1

	Konečná cena a úhrada za ks	Aktívna plocha (cm2)	Úhrada za 1 cm2 AP	Úhrada za 61.7 cm2 AP***
Navrhovaná ZP - Gél HYIODINE 50 g (A88380)	52.80 €* <sup>*</sup>	625 <sup>8</sup>	0.0845 €	5.21 €
Hradená ZP - Masť IODOSORB 20 g (A4834A) <sup>9</sup>	21.03 €	61.75**	0.3408 €	21.03 €
<b>Rozdiel</b>			<b>-0.2563, t.j. -75.21%</b>	<b>-15.82, t.j. -75.21%</b>

\*navrhovaná cena a úhrada z verejného zdravotného poistenia

\*\* <https://kategorizacia.mzsr.sk/>, ID12648

\*\*\* = AP hradenej ZP – Masť IODOSORB 20 g (A4834A)

<sup>8</sup> Jana Pecová et al.: *Clinical Efficacy of Hyaluronic Acid with Iodine in Hard-to-Heal Wounds. Pharmaceutics* 2023, 15, 2268 - 1 ml, t.j. 1g na 12.5 cm<sup>2</sup> (hustota HYIODINE: 1 g/cm<sup>3</sup>)

<sup>9</sup> Kategorizačný zoznam ZP, účinný od 1.4.2024

Zdroj: [6]

V CEA2 (dosiahnutie zahojenia rany v priebehu 12 týždňov) výrobca vychádza z nákladov na liečbu jednej rany v USA Medicare (3 418 USD). Následne za použitia podielu vyličených pacientov z predmetných štúdií prepočítava náklady na jedného pacienta (počet nezahojených rán \* náklady na liečbu jednej rany / počet pacientov v štúdiu) – v prípade HYIODINE 1 403,79 € a v prípade IODOSORB 1 935,87 €. K týmto nákladom výrobca pripočítava náklady na liečbu chronickej rany u jedného pacienta v sledovaní – náklady za ošetrovanie 1 cm<sup>2</sup> vypočítaná z predpokladov v analýze 1, prepočet na plochu rany 12,1 cm<sup>2</sup> a následne na 12 týždňov (predpoklad preväzu každý deň). Výpočet z MER je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 5 a Obrázok 6).

Obrázok 5 Výpočet nákladov na liečbu chronickej rany u jedného pacienta vstupujúcich do CEA2

	Cena a úhrada ZP za 1 ks	AP (cm2)	Cena za 1 cm2	Cena za 1 preväz 12.1 cm2***	Náklad na 12 týždňov, t.j. 84 dní
Navrhovaná ZP - Gél HYIODINE 50 g (A88380)	52.80 €* <sup>*</sup>	625 <sup>8</sup>	0.0845 €	1.02 €	85.87 €
Hradená ZP - Masť IODOSORB 20 g (A4834A) <sup>9</sup>	21.03 €	61.7**	0.3408 €	4.12 €	346.43 €
					<b>-260.56 €, t.j. -75.21%</b>

\*navrhovaná cena a úhrada z verejného zdravotného poistenia

\*\* <https://kategorizacia.mzsr.sk/>, ID12648

\*\*\* priemerná plocha rany v skupine liečenej jódkadexomérom<sup>10</sup>

<sup>8</sup> Jana Pecová et al.: *Clinical Efficacy of Hyaluronic Acid with Iodine in Hard-to-Heal Wounds. Pharmaceutics* 2023, 15, 2268 - 1 ml, t.j. 1g na 12.5 cm<sup>2</sup> (hustota HYIODINE: 1 g/cm<sup>3</sup>)

<sup>9</sup> Kategorizačný zoznam ZP, účinný od 1.4.2024

Zdroj: [6]

Obrázok 6 Výpočet nákladov v CEA2

	Gél HYIODINE 50 g (n=9)	IODOSORB masť 20 g (n=31)
Počet otvorených rán (a)	4	19
Percento nevyliečených rán	44%	61%
Náklady na liečbu jednej chronickej rany (b)	EUR 3,158.53*	EUR 3,158.53*
Náklady liečby chronickej rany u jedného pacienta z n ( a*b/n )	EUR 1,403.79	EUR 1,935.87
Náklady na liečbu chronickej rany u jedného pacienta v sledovaní	EUR 85.87**	EUR 346.43**
<b>Celkové náklady na pacienta</b>	<b>EUR 1,489.66</b>	<b>EUR 2,282.30</b>

\*3415 USD<sup>5</sup>=3158,53 EUR, [www.nbs.sk](http://www.nbs.sk) 5-2024, EUR-USD: 1.0812

\*\* presný výpočet v bode 5 tohto MER

Zdroj: [6]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Neakceptujeme** spôsob výpočtu nákladov. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** vyčíslenie nákladov na ZP použité pri analýze CEA1. Preferujeme výpočet nákladov na ZP podľa CEA 2, napriek obmedzeniam, ktoré pomenujeme nižšie. V CEA1 neboli náklady vyčíslené na 12 týždňov. Klinické ukazovatele použité v oboch CEA vyjadrujú účinok pozorovaný v priebehu liečby trvajúcej 12 týždňov. Považujeme za potrebné využiť náklady zodpovedajúce 12 týždňovej dĺžke liečby pacienta.
- **Neakceptujeme** využitie iných nákladov okrem nákladov na ZP použitých v analýze CEA2. Údaje o nákladoch na liečbu rán z USA, ktoré použil výrobca, nepovažujeme za prenositeľné do slovenského kontextu. Výrobca počítal s týmito nákladmi len u proporcie nevyliečených pacientov a následne k nim pripočítava náklady na HYIODINE, resp. IODOSORB u celej populácie. Nezahrnutie dodatočných nákladov na liečbu nevyliečených pacientov však považujeme za zdroj neistoty.
- **Spotreba balení HYIODINE a komparátora IODOSORB je spojená s vysokou mierou neistoty.**
  - Aktívna plocha použitá pri vyčíslení nákladov je významne závislá od typu rany a od skúseností ošetrojúcej osoby. V prípade hlbokých defektov ako sú fistuly a v prípade ošetrovania neskúsenou osobou môže byť spotreba HYIODINE výrazne vyššia. Ďalším zdrojom neistoty je nezahrnutie nákladov na nespotrebované balenia ZP.
  - Nezhľadnenie času, po ktorom je potrebné spotrebovať otvorené balenie HYIODINE do výpočtu nákladov považujeme za zdroj neistoty. V analýze nákladovej efektívnosti sa predpokladá dĺžka liečby 12 týždňov, pričom celkové náklady sú počítané z nákladov na jeden prevez rany. Podľa návodu na použitie HYIODINE sa má spotrebovať do 6 týždňov od otvorenia balenia, čo znamená, že pri časovom horizonte 12 týždňov by sa mali použiť minimálne 2 balenia HYIODINE. Vzhľadom na predpokladané čiastočné využitie ZP v centrách poskytujúcich ošetrovateľskú starostlivosť, kde môže dochádzať k zdieľaniu jedného balenia HYIODINE, sme ponechali nastavenie od výrobcu. Považujeme ho však za zdroj neistoty, keďže náklady pri využití ZP v domácom prostredí môžu byť významne vyššie.

## 5.2. Hodnotenie výsledkov medicínsko-ekonomickej analýzy

### 5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého výrobcom

Za základný scenár považujeme analýzy (CEA1 a CEA2) dodané v rámci aktualizovaného MER, dňa 19.08.2024. Výsledky sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 3 a Tabuľka 4). V základnom scenári v rámci CEA1 dosahuje intervencia HYIODINE dominantný výsledok pri zlepšení účinku o 0,09 (nevyjadriteľná jednotka)<sup>3</sup> a nižších nákladoch o 15,82 €. V základnom scenári v rámci CEA2 dosahuje intervencia HYIODINE dominantný výsledok pri vyššej miere zahojenia rán v priebehu 12 týždňov o 17 p.b. a nižších nákladoch o 792,64 €.

Tabuľka 3 Výsledky základného scenára analýzy efektívnosti nákladov 1 (CEA1) predloženého výrobcom

Výsledky	Intervencia HYIODINE	Komparátor IODOSORB
<b>Účinok v ukazovateli: rýchlosť hojenia rán</b>	1,04	0,95
<b>Náklady (€)</b>	5,21	21,03
<b>Inkrementálne výsledky HYIODINE vs IODOSORB</b>		
Inkrementálny účinok	-	<b>0,09</b>
Inkrementálne náklady (€)	-	<b>-15,82 €</b>
<b>ICER</b>	-	<b>dominantný</b>

Zdroj: NIHO spracovanie na základe MER, ktorý bol dodaný výrobcom

Tabuľka 4 Výsledky základného scenára analýzy efektívnosti nákladov 2 (CEA2) predloženého výrobcom

Výsledky	Intervencia HYIODINE	Komparátor IODOSORB
<b>Účinok v ukazovateli: dosiahnutie zahojenia rany v priebehu 12 týždňov v %</b>	56	39
<b>Náklady (€)</b>	1 489,66	2 282,30
<b>Inkrementálne výsledky HYIODINE vs IODOSORB</b>		
Inkrementálny účinok	-	<b>17 p.b.</b>
Inkrementálne náklady (€)	-	<b>-792,64</b>
<b>ICER</b>	-	<b>dominantný</b>

Zdroj: NIHO spracovanie na základe MER, ktorý bol dodaný výrobcom

### 5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO a zdroje neistoty

V NIHO nastavení sme v rámci analýzy nákladovej efektívnosti aplikovali tieto zmeny:

- Aplikovanie účinnosti komparátora podľa publikácie Raju a kol. 2016, ako najnovšej dohľadanej štúdie s dostatočnou validitou.
- Výpočet ICER na základe vyjadrenia účinnosti v porovnateľných veličinách (v CEA1 výrobca pri výpočte ICER-u odčítava rôzne ukazovatele).
- Odstránenie nákladov na nevyliečených pacientov v CEA2, ktoré boli vyčíslené pre USA. Využitie výpočtu nákladov na liečbu chronickej rany u jedného pacienta, ktoré boli súčasťou CEA2.

**Ako vyplýva z tabuľky nižšie, v NIHO nastavení dosahuje intervencia nižší účinok pri nižších inkrementálnych nákladoch.**

<sup>3</sup> Výrobca v základnom scenári odčítava efekt liečby vyjadrený v dvoch rôznych jednotkách. Toto odčítanie nie je matematicky možné, preto nie je možné ani vyjadriť jednotku.

V slovenskej legislatíve nie je určená prahová hodnota pre vyhodnotenie splnenia kritérií nákladovej efektívnosti zdravotníckych pomôcok, špeciálneho zdravotníckeho materiálu a dietetických potravín tak, ako je to pri liekoch. Z pohľadu NIHO preto nie je možné konštatovať, či sú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Tabuľka 5: Výsledky analýzy efektívnosti nákladov 1 podľa NIHO

Výsledky	Intervencia HYIODINE	Komparátor IODOSORB
<b>Účinok v ukazovateli:</b> <b>Redukcia veľkosti rany medzi prvým a 12. týždňom v %</b>	0,935	0,943
<b>Náklady (€)</b>	85,87	346,43
Inkrementálny účinok	-	<b>-0,008 p.b.</b>
Inkrementálne náklady (€)	-	<b>-260,56</b>
<b>ICER</b>		-

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný výrobcom

Tabuľka 6: Výsledky analýzy efektívnosti nákladov 2 podľa NIHO

Výsledky	Intervencia HYIODINE	Komparátor IODOSORB
<b>Účinok v ukazovateli:</b> <b>Dosiahnutie zahojenia rany v priebehu 12 týždňov v %</b>	0,576	0,659
<b>Náklady (€)</b>	85,87	346,43
Inkrementálny účinok	-	<b>-0,083 p.b.</b>
Inkrementálne náklady (€)	-	<b>-260,56</b>
<b>ICER</b>		-

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný výrobcom

Vyššie uvedené výsledky sú spojené s významnou neistotou. Za hlavný zdroj neistoty považujeme absenciu dôkazu o komparatívnom prínose intervencie a komparátora, v dôsledku čoho bolo vykonané iba naivné porovnanie. Ďalším zdrojom neistoty je neistá aktívna plocha, na ktorú vystačí jedno balenie HYIODINE z dôvodu rôznorodosti rán a frekvencie prevázov. Nezahrnutie nákladov na nespotrebované balenia ZP a nezohľadnenie času od otvorenia do ktorého sa má HYIODINE spotrebovať tiež považujeme za zdroj neistoty. Neistota vyplýva aj z krátkodobého horizontu modelovania a nemodelovania nákladov na následnú liečbu u nevyliečených pacientov.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

### 6.1. Základný scenár analýzy dopadu na rozpočet predložený výrobcom

Predpokladaný počet liečených pacientov podľa výrobcu je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). Výrobca v MER nevysvetľuje spôsob odvodu počtu pacientov. Výrobca predpokladá zaradenie do kategorizačného zoznamu k 1.1.2025.

Výrobca počíta dopad kategorizácie HYIODINE na základe spotreby (1 pacient = 1 balenie HYIODINE) a úhrady za 1 balenie. Výpočet čistého dopadu HYIODINE je založený na predpokladoch použitých v CEA2 analýze (spolu s nákladmi na liečbu z USA).

Výrobca predpokladá v treťom roku od kategorizácie ZP HYIODINE hrubý dopad **74,5-tisíc €** (z toho úhrada za HYIODINE **2,6-tisíc €**) a čistý dopad **-39,6-tisíc €**.

Tabuľka 7: Predpokladaný počet liečených pacientov a náklady na HYIODINE podľa výrobcu

Rok	Počet liečených pacientov	Predpokladaná spotreba	Náklady na HYIODINE pri navrhovanej úhrade 52,8 € za balenie
2025	30	30	1 584 €
2026	40	40	2 112 €
2027	50	50	2 640 €
2028	60	60	3 168 €
2029	70	70	3 969 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe MER, ktorý bol dodaný výrobcom [6]

Tabuľka 8: Dopad kategorizácie HYIODINE na rozpočet podľa výrobcu

Rok	Počet liečených pacientov	Náklady na intervenciu (1 489,66 €)	Náklady na nahradzanú liečbu (2 282,30 €)	Dopad na rozpočet
2025	30	44 690 €	68 469 €	-23 779 €
2026	40	59 586 €	91 292 €	-31 706 €
2027	50	74 483 €	114 115 €	-39 632 €
2028	60	89 379 €	136 938 €	-47 559 €
2029	70	104 276 €	159 761 €	-55 485 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe MER, ktorý bol dodaný výrobcom [6]

### 6.2. Vyjadrenie NIHO k analýze dopadu na rozpočet a miera neistoty

Analýzu dopadu na rozpočet vykonanú výrobcom považujeme za výrazne podhodnotenú z pohľadu predpokladanej spotreby ZP, avšak kvôli neistote ohľadom počtu pacientov a ich spotreby ZP neprezentujeme NIHO scenár analýzy dopadu na rozpočet. Zároveň neakceptujeme viaceré nastavenia analýzy predloženej výrobcom. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

#### Odvodenie počtu pacientov a spotreby ZP

Predpokladáme, že HYIODINE bude primárne nahrádzať ZP v podskupine A8.3 Prípravky s aktívnym jódom:

- **Inadine**, 9,5 cm x 9,5 cm (ŠÚKL kód A26351), spotreba za rok (3. a 4. kv. 2023, 1. a 2. kv. 2024) 589 262 balení
- **Masť IODOSORB** s jódkadexomérom antimikrobiálna (ŠÚKL kód A4834A), spotreba za rok (3. a 4. kv. 2023, 1. a 2. kv. 2024) 1 699 balení
- **Prášok IODOSORB** s jódkadexomérom antimikrobiálny (ŠÚKL kód A2789A), spotreba za rok (3. a 4. kv. 2023, 1. a 2. kv. 2024) 1 227 balení
- Inadine je v kategorizačnom zozname najdlhšie a jeho spotreba sa pohybuje približne na úrovni 150 000 balení kvartálne. Spotreba tejto ZP sa výrazne nezmenila po kategorizácii IODOSORB. V prípade masti IODOSORB bola v prvý dostupný kvartál spotreba 333 balení, následne 534,

respektíve 670 balení. V prípade prášku IODOSORB bola v prvý dostupný kvartál spotreba 240 balení, následne 392, respektíve 595 balení [12].

Predpoklad výrobcu o spotrebe jedného balenia HYIODINE u jedného pacienta je podhodnotený. Spôsob užívania HYIODINE závisí od ošetrovanej rany, v prípade fistúl je potrebné ranu vyplniť géloom a zároveň na ranu priložiť gázu nasýtenú géloom HYIODINE. Preto nie je možné predpokladať rovnakú spotrebu u každého pacienta.

IODOSORB masť a prášok majú v kategorizačnom zozname určené IO. IO podľa MER HYIODINE je mierne odlišné od IODOSORB, zahŕňa pacientov s ťažko sa hojacimi ranami (nespadajúcimi do inej skupiny) a rozsiahle odreniny. Naopak IODINE je indikovaný aj na miesta kožných šteпов a na vrede mykotickej etiológie.

**Na základe týchto faktov predpokladáme spotrebu HYIODINE porovnateľnú so spotrebou IODOSORB. Navyiac HYIODINE obsahuje aj HS, preto je populácia vhodných pacientov mierne odlišná. Spotrebu HYIODINE predpokladáme rádovo v stovkách až tisíckach balení ročne, nie v desiatkach, ako predpokladá výrobca.**

#### **Ostatné nastavenia**

Výrobcom predpokladaný dátum zaradenia do kategorizačného zoznamu k 1.1.2025 nepovažujeme za realistický. Predpokladáme najskorší možný termín zaradenia 1.4.2025.

Výrobcom vypočítaný šetriaci dopad na rozpočet je založený na zahrnutí iných nákladov na ZS, ktoré priamo nesúvisia so ZP a navyše sú prebraté z USA. Takéto náklady štandardne v rámci NIHO analýz dopadu na rozpočet nezahŕňame. Zároveň vychádza z výsledkov štúdie s veľmi nízkou validitou. V časti 4 sme preukázali, že komparatívny prínos hodnotenej ZP je otázny, číselne na základe výsledkov štúdie Raju a kol. 2019 horší. Výrobca pri výpočte čistého dopadu na rozpočet počíta s vyčíslenými nákladmi z CEA2, za použitia nákladov z USA a % nevylicených rán z podkladových štúdií. V prípade, ak by bola aktívna plocha na ktorú vystačí jedno balenie HYIODINE výrazne nižšia, nie je možné vylúčiť nešetriaci dopad na rozpočet.



## **7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty**

### **7.1. Etická analýza**

Chronické rany sa vyskytujú u starších ľudí (viac v časti 3.1). Ženy majú dvojnásobne vyššiu pravdepodobnosť vzniku vriedu na nohách oproti mužom. Jeden z desiatich ľudí s diabetickým vredom podstúpi amputáciu [13].

### **7.2. Organizačné aspekty**

Spôsob používania HYIODINE závisí od druhu ošetrovanej rany. Pred použitím ZP je potrebné preštudovať návod na použitie.

### **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

Chronické rany môžu predstavovať významný problém zaradiť sa do pracovného života u mladších pacientov.

### **7.4. Právne aspekty**

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

**Autori**

Ing. Martin Schoeller, PhD.

Ing. Kristína Královičová

Rola autorov: MS je prvým autorom hodnotenia; KK je druhou autorkou hodnotenia.

**Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

**Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Schoeller M., Královičová K.: Gél HYIODINE na krytie, čistenie a hydratáciu hlbokých rán a kožných defektov. Zrýchlené hodnotenie zdravotníckej pomôcky ZHSP4 2024; Bratislava: NIHO.

**Konflikt záujmov**

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

**Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedné za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

**Zadanie** hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

## 8. Zdroje

- [1] Halász, B.G., Straka, J. Komplexný ošetrovateľský manažment pacienta s chronickou ranou -1. revízia. Štandardné postupy, ošetrovateľstvo. Dostupné online dňa 28.10.2024 na odkaze: [https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/15-11-2023/Ose-KOM\\_pacienta\\_s\\_chronicou\\_ranou-1\\_revizia.pdf](https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/15-11-2023/Ose-KOM_pacienta_s_chronicou_ranou-1_revizia.pdf)
- [2] Kráľová, E., Kulašníková, Z. Možnosti prevencie a terapie dekubitov. *Prakt. lekárn.*, 2013; 3(2): 51–54. Dostupné online dňa 28.10.2024 na odkaze: <https://www.solen.sk/storage/file/article/c1e587cdafb6b265b60792493f1c6b39.pdf>
- [3] Kmecová, D. Syndróm diabetickej nohy – diagnostika, prevencia a liečba. *Via pract.*, 2016, 13(5): 187–190. Dostupné online dňa 28.10.2024 na odkaze: <https://www.solen.sk/storage/file/article/b4e618a19064cba7ccc43e229178b3ef.pdf>
- [4] Koller, J. Starostlivosť o popálených v ambulancii praktického lekára. *Via pract.*, 2005, roč. 2 (11): 458–462. Dostupné online na odkaze: <https://www.solen.sk/storage/file/article/Koller.pdf>
- [5] MZ SR, Manažment rán, Multidisciplinárny štandardný postup. Dostupné online dňa 29.10.2024 na odkaze: [https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/1-10-2021/13\\_1-Manazment-ran-OPS-Manazment-ran.pdf](https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/1-10-2021/13_1-Manazment-ran-OPS-Manazment-ran.pdf)
- [6] Výrobca ZP; Medicínsko-ekonomický rozbor zdravotníckej pomôcky HYIODINE a jeho prílohy, ID konania 14401. Dostupné online dňa 29.10.2024 na odkaze: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Pomocky/Common/Details/14401>
- [7] Pecová, J., Rohlíková, V. Šmoldasová, M., Marek, J. Clinical Efficacy of Hyaluronic Acid with Iodine in Hard-to-Heal Wounds. *Pharmaceutics*. 2023; 15(9):2268. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092268>
- [8] Holloway Jr, G.A., Johansen, K.H., Barnes, R.W., Pierce, G.E. Multicenter trial of cadexomer iodine to treat venous stasis ulcer. *West J Med*. 1989 Jul;151(1):35–38. Dostupné online dňa 4.11.2024 na odkaze: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1026946/>
- [9] Ormiston, M.C., Seymour, M.T., Venn, G.E., Cohen, R.I., Fox, J.A. Controlled trial of Iodosorb in chronic venous ulcers. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Aug 3;291(6491):308-10. DOI: 10.1136/bmj.291.6491.308
- [10] Raju, R., Kethavath, S.N. a kol. Efficacy of Cadexomer Iodine in the Treatment of Chronic Ulcers: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial. *Wounds : a compendium of clinical research and practice* 31 3 (2019): 85-90 .
- [11] Raju, R., Kethavath, S.N. a kol. Efficacy of Cadexomer Iodine in the Treatment of Chronic Ulcers: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial. *Wounds : a compendium of clinical research and practice* 31 3 (2019): 85-90 .
- [12] NCZI; Datasety spotreby zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín v Slovenskej republike. Dostupné online dňa 15.11.2024 na odkazoch: [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/top\\_100\\_liekov/Spotreba\\_pomocok/Zdravotnicke\\_pomocky\\_L01\\_L02\\_ZP\\_3\\_Q\\_2023.xlsx](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Spotreba_pomocok/Zdravotnicke_pomocky_L01_L02_ZP_3_Q_2023.xlsx) ; [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/top\\_100\\_liekov/Spotreba\\_pomocok/Zdravotnicke\\_pomocky\\_L01\\_L02\\_ZP\\_4\\_Q\\_2023.xlsx](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Spotreba_pomocok/Zdravotnicke_pomocky_L01_L02_ZP_4_Q_2023.xlsx) , [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/top\\_100\\_liekov/Spotreba\\_pomocok/Zdravotnicke\\_pomocky\\_L01\\_L02\\_ZP\\_1\\_Q\\_2024.xlsx](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Spotreba_pomocok/Zdravotnicke_pomocky_L01_L02_ZP_1_Q_2024.xlsx) , [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/top\\_100\\_liekov/Spotreba\\_pomocok/Zdravotnicke\\_pomocky\\_L01\\_L02\\_ZP\\_2\\_Q\\_2024.xlsx](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Spotreba_pomocok/Zdravotnicke_pomocky_L01_L02_ZP_2_Q_2024.xlsx)
- [13] NICE; UrgoStart for the treatment of leg ulcers and diabetic foot ulcers. Supporting documentation - Consultation comments & responses. Dostupné online dňa 4.11.2024 na odkaze: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg42/documents/supporting-documentation-2>

## **9. Apendix**

### **9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami**

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

### **9.2. Komunikácia s výrobcom**

V priebehu prípravy hodnotenia hodnotenia sme nekomunikovali s výrobcom.