



Filsuvez
(ekstrakt z gatunków *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh.)

we wskazaniu:

leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *junctional epidermolysis bullosa*, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 8/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSAP	Body Surface Area Percentage
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
DDEB	Dominant dystrophic bullosa
DEB	Dystrophic epidermolysis bullosa
EB	Epidermolysis bullosa
EBDASI	Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JEB	Junctional epidermolysis bullosa
KE	Komisja Europejska
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
RB	korzyść względna (relative benefit)
RDEB	Recessive dystrophic bullosa
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RDEB	Recessive dystrophic bullosa
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium

Technologia

technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UE

Unia Europejska

1	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	7
1.1	Przedmiot analizy	7
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	7
1.3	Ocena populacji docelowej.....	7
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	8
1.5	Ocena siły interwencji.....	8
1.6	Ocena ekonomiczna.....	8
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	8
2	PRZEDMIOT ANALIZY	8
2.1	Informacje podstawowe.....	8
	D03AX13	9
2.2	Szczegółowe warunki stosowania.....	9
2.2.1.	Przeciwwskazania	9
2.2.1.1	Diagnostyka przy kwalifikacji.....	9
2.2.1.2	Monitorowanie	9
3	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	10
3.1	Zdefiniowanie stanu klinicznego	10
3.1.1	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	10
3.1.2.	Problem zdrowotny - Informacje ogólne.....	12
3.1.3.	Kryteria populacji docelowej.....	13
3.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	14
3.3	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	16
3.4	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	16
3.4.1.	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	16
3.4.2.	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	17
3.5	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	18
3.6	Horizon scanning.....	20
4	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	23
4.1	Szacowanie wielkości populacji	23
4.1.1.	Opis metodyki.....	23
4.1.2.	Wyniki oszacowań.....	23
4.2	Podsumowanie szacowania populacji.....	23
5	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH..... eksper	23
5.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	23
5.2	Opis badań	24
5.2.1	Opracowania pierwotne.....	24

5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	26
5.4	Ocena jakości badań.....	26
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	26
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	26
5.4.2.	Opis komparatora.....	27
5.4.3.	Opis punktów końcowych	27
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania	27
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania.....	27
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	27
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	28
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI	28
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	28
6.1.1	Opracowania pierwotne.....	28
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	33
6.2.1	Opracowania pierwotne.....	33
6.2.2	Dodatkowe informacje z ChPL	34
6.3	Podsumowanie siły interwencji	34
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	35
7.1	Założenia i dane wejściowe do modelu.....	35
7.1.1	Założenia	35
7.2	Oszacowanie kosztów terapii.....	35
7.2.1.	Założenia	35
7.2.2.	Wyniki	36
7.2.3.	Podsumowanie	36
7.3.	Model farmakoekonomiczny	36
7.3.1.	Założenia	36
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	36
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	37
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej	38
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	38
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	38
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	38
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	38
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	38
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	38

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	39
9.1. Populacja docelowa	39
9.2. Wskaźniki oceny efektywności	39
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne	39
10. PIŚMIENICTWO	39
WYKAZ TABEL	40
WYKAZ WYKRESÓW	41
Wykres 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019 Wykres 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019 Wykres 3. Analiza podgrup pierwszorzędowych punktu końcowego skuteczności Wykres 4. Skumulowana częstość pierwszego docelowego zamknięcia rany obliczona przy użyciu metody Wykres 5. Ból odnotowany przed założeniem opatrunku na ranę Wykres 6. Zadowolenie/niezadowolenie pacjentów z leczenia oceniane za pomocą Kwestionariusza Wykres 7. Zadowolenie/niezadowolenie pacjentów z leczenia oceniane za pomocą Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia dla Leków (TSQM) u pacjentów w wieku ≥14 lat (pełny zestaw analiz).....	41
11. ZAŁĄCZNIKI	41
Załącznik nr 1 Strategia wyszukiwania	41
Załącznik nr 2 Zestawienie wcześniejszych ocen Agencji we wskazaniu nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka	43
Załącznik nr 3 Wyciąg z obwieszczenia w zakresie produktów leczniczych we wskazaniu <i>epidermolysis bullosa</i>	45

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Filsuvez jest wskazany w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *junctional epidermolysis bullosa*, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych.

Grupa ATC: D03AX13, tj. preparaty do leczenia ran i owrzodzeń, inne preparaty powodujące bliznowacenie.

Postać farmaceutyczna: bezbarwny lub lekko żółtawy, opalizujący, bezwodny żel.

Żel należy nakładać na powierzchnię rany na grubość około 1 mm i przykryć jałowym, nieprzylepnym opatrunkiem lub nałożyć żel na opatrunek, tak aby żel był w bezpośrednim kontakcie z raną.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Filsuvez jest lekiem stosowanym w leczeniu osób powyżej 6 miesiąca życia z postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka. Lek stosuje się wraz ze specjalistycznymi opatrunkami, np. antyadhezyjnymi. Lek ma status leku sierocgo.
- Pęcherzowe oddzielanie się naskórka (łac. *epidermolysis bullosa*) jest chorobą rzadką, należąca do grupy chorób skóry uwarunkowanych genetycznie i wynika z mutacji w genie COL7A1, prowadzących do braku kolagenu typu VII, co powoduje powstawanie pęcherzy, ran i blizn w obrębie paznokci, jamy ustnej i przewodu pokarmowego.
- Jako opcje leczenia ekspert kliniczny wskazuje opatrunki specjalistyczne typu mepitel oraz miejscowo stosowany argosulfan, a wytyczne międzynarodowego konsensusu ekspertów (International evidence-based Clinical Practice Guidelines (CPGs) for the provision of occupational therapy (OT) for children and adults living with inherited epidermolysis bullosa (EB) 2019, na działania z zakresu samoopieki, instrumentalnych czynności życia codziennego (IADL), kontrolę maksymalizacji funkcji ręki, kontrolę rozwoju motorycznego i precyzyjnego utrzymania motoryki, a także kontrolę odżywiania.
- Zdaniem eksperta klinicznego, największym problemem związanym z dostępnymi terapiami, jest niezadowalająca skuteczność gojenia przewlekłych ran.
- W badaniu rejestracyjnym BEB-13; EASE w którym uczestniczyło 223 pacjentów porównywano ocenianą technologię z placebo. Uzyskane wyniki wskazały, że Filsuvez spowodował całkowite zamknięcie rany docelowej w ciągu 45 dni u 41,3 % pacjentów vs 28,9% pacjentów stosujących żel kontrolny.
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life Years): DALY liczba bezwzględna ogółem: 83554,2 (65 223,5 - 103 701,5); kobiety: 39 145,4 (30 574,6 - 49 672,6); mężczyźni: 44408,80 (32 884,0 - 56 558,3). DALY/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 217,39 (169,7 - 269,8); kobiety: 197,44 (154,2 - 250,5); mężczyźni: 238,65 (176,7 - 303,9). Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (utracone lata życia; ang. Years of Life Lost): YLL liczba bezwzględna ogółem: 57825,71 (40 676,3 - 76 594,0); kobiety: 26544,05 (19 128,9 - 35 929,2); mężczyźni: 31281,65 (20 699,9 - 42 880,7). YLL/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 150,45 (105,8 - 199,3); kobiety: 133,89 (96,5 - 181,2); mężczyźni: 168,10 (111,2 - 230,4). Waga niesprawności została określona na 0,542 (0,374-0,702). Interpretując powyższe współczynniki należy mieć na uwadze, że dane są raportowane w bazie GBD łącznie za pomocą kodów ICD-10 dotyczących innych wad wrodzonych, a zatem dane te obejmują również inne wskazania niż wskazanie zarejestrowane dla leku Filsuvez.
- Ekspert kliniczny wskazał, że najbardziej z ocenianej technologii będą mogli skorzystać pacjenci z graniczną i recesywną dystroficzną postacią pęcherzowego oddzielania się naskórka, a doraźnie, pacjenci z postacią EBS (zespół Dowling-Meara) i zespołem Kindlera.

1.3 Ocena populacji docelowej

Lek Filsuvez może być stosowany u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych z rozpoznaną postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka. Z szacunków eksperta klinicznego wynika,

że liczebność populacji w Polsce, w której stosowana byłaby wnioskowana technologia medyczna po objęciu jej refundacją obecnie wynosi 80 osób (24 dorosłych i 56 dzieci).

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Produkt leczniczy Filsuvez oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania rejestracyjnego typu RCT. Dla większości domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration oceniano jako niskie. Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego oceniono jako wysokie.

Wątpliwości budzić może, że podczas randomizacji badacz wybierał tylko jedną ranę jako ranę docelową do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności oraz krótki czas trwania badania BEB-13 EASE. Ponadto wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa nie były dostępne (otwarte badanie BEB-13 EASE).

1.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Filsuvez w leczeniu ran o częściowej grubości, związanych z dziedzicznym EB, oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną, u dorosłych i dzieci (badanie BEB-13; EASE). Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej do 45 dnia 90-dniowej podwójnie zaślepionej fazy badania. Pacjenci kontynuowali udział w, trwającej 24 miesiące, otwartej fazie badania, podczas której wszyscy stosowali Filsuvez. W ciągu 45 dni badania całkowite zamknięcie rany docelowej nastąpiło u 45/109 (41,3%) pacjentów otrzymujących lek Filsuvez oraz u 33/114 (28,9%) pacjentów w grupie otrzymującej żel kontrolny.

1.6 Ocena ekonomiczna

Biorąc pod uwagę zidentyfikowane ograniczenia w związku z dawkowaniem i niepewność dotyczącą zużycia leku w badaniu klinicznym oszacowano roczny koszt leku przy założeniu, że chory zużywa dwie tuby o zawartości 9,4 g na dobę. Przeciętny roczny koszt w przeliczeniu na pacjenta wynosi **862 tys. PLN**. Należy zwrócić uwagę, że wynik ten jest związany ze znaczną niepewnością wynikającą z częstości zmiany opatrunków (od 1 do 4 dni) oraz ze zróżnicowania powierzchni ran.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące niepewności wnioskowania:

- wyniki przedstawione w badaniu rejestracyjnym były raportowane w okresie obserwacji 90 dni, podczas gdy oceniane wskazanie jest genodermatozą wymagającą długotrwałego leczenia,
- jedyną podgrupą, która wykazała statystycznie istotną korzyść z leczenia Oleogel-S10 byli pacjenci z RDEB (recesywne dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka),
- wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z 24 miesięcznej fazy otwartej badania klinicznego Filsuvez nie są jeszcze dostępne.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Filsuvez, bezbarwny lub lekko żółtawy, opalizujący, bezwodny żel. Tuba 9,4 g lub 23,4 g.
Substancja czynna	1 g żelu zawiera 100 mg ekstraktu (jako suchy, rafinowany ekstrakt) z gatunków <i>Betula pendula</i> Roth, <i>Betula pubescens</i> Ehrh., a także mieszańców obu gatunków, kory (odpowiednik 0,5-1,0 g kory brzozej), w tym 84-95 mg triterpenów, obliczonych jako suma betuliny, kwasu betulinowego, erytrodiolu, lupeolu i kwasu oleanolowego. Rozpuszczalnik ekstrakcyjny: n-heptan

Oceniane wskazanie	leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych
Kryteria diagnostyczne	Maksymalna całkowita powierzchnia ran leczonych w badaniach klinicznych wynosiła 5 300 cm ² z medianą całkowitej powierzchni rany wynoszącą 735 cm ²
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Nie dotyczy
Dawkowanie	Żel należy nakładać na powierzchnię rany na grubość około 1 mm i przykryć jałowym, nieprzyklepnym opatrunkiem lub nałożyć żel na opatrunek, tak aby żel był w bezpośrednim kontakcie z raną. Żel nie powinien być stosowany oszczędnie. Nie należy go wcierać. Żel powinien być ponownie nakładany przy każdej zmianie opatrunku rany.
Droga podania	Podanie na skórę
Mechanizm działania	Analizy hodowli komórkowych z użyciem ludzkich pierwotnych keratynocytów i fibroblastów oraz badania ex vivo z użyciem skóry świni wykazują, że ekstrakt zawierający jako główny składnik betulinę moduluje działanie mediatorów stanu zapalnego i są związane z aktywacją szlaków wewnątrzkomórkowych, o których wiadomo, że uczestniczą w różnicowaniu i migracji keratynocytów oraz gojeniu się i zamykaniu ran. Dokładny mechanizm działania produktu leczniczego Filsuvez w gojeniu się rany nie jest znany.
Grupa ATC	D03AX13
Status leku sierocego	Tak, Decyzja wykonawcza KE z dnia 23.02.2011 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego, określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu
Data dopuszczenia do obrotu	2022-06-21
Podmiot odpowiedzialny	Amryt Pharmaceuticals DAC

Źródło: ChPL Filsuvez

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (olej słonecznikowy, rafinowany).

2.2.2. Diagnostyka

ChPL Filsuvez nie zawiera informacji odnoszących się do diagnostyki.

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Nie wskazano.

2.2.1.2 Monitorowanie

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Filsuvez stosowany we wskazaniu leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: wady wrodzone (G71.2, P96.0, Q00-Q07.9, Q10-Q15.9, Q17-Q18.9, Q20-Q28.9, Q30-Q45.9, Q50-Q56.4, Q63.3, Q64-Q64.19, Q65-Q87.89, Q89-Q89.8, Q90-Q93.9, Q95-Q99.9, Z13.7-Z13.79, Z14-Z15.89, Z82.7-Z82.79, Z87.7-Z87.798). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 49 przypadków na 100 tys. ludności, chorobowość związana z tą kategorią problemu zdrowotnego wynosiła 464 na 100 tys. ludności u obu płci.

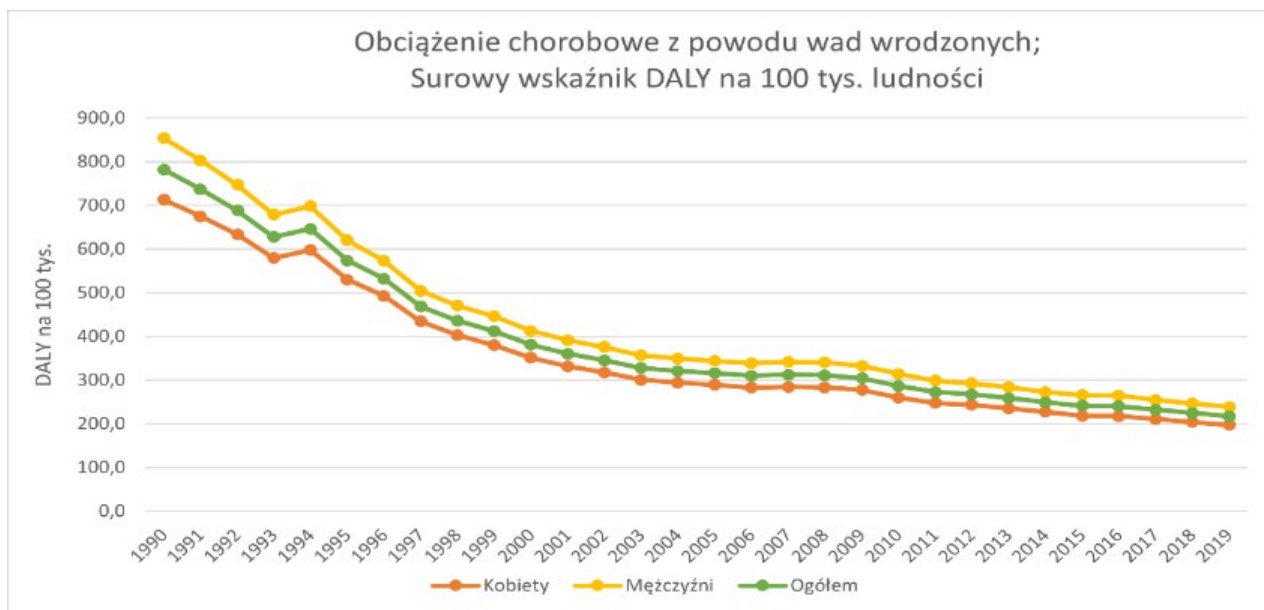
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years.), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 83554,2 (65 223,5 - 103 701,5)
 - Kobiety: 39 145,4 (30 574,6 - 49 672,6)
 - Mężczyźni: 44408,80 (32 884,0 - 56 558,3)

W tym:

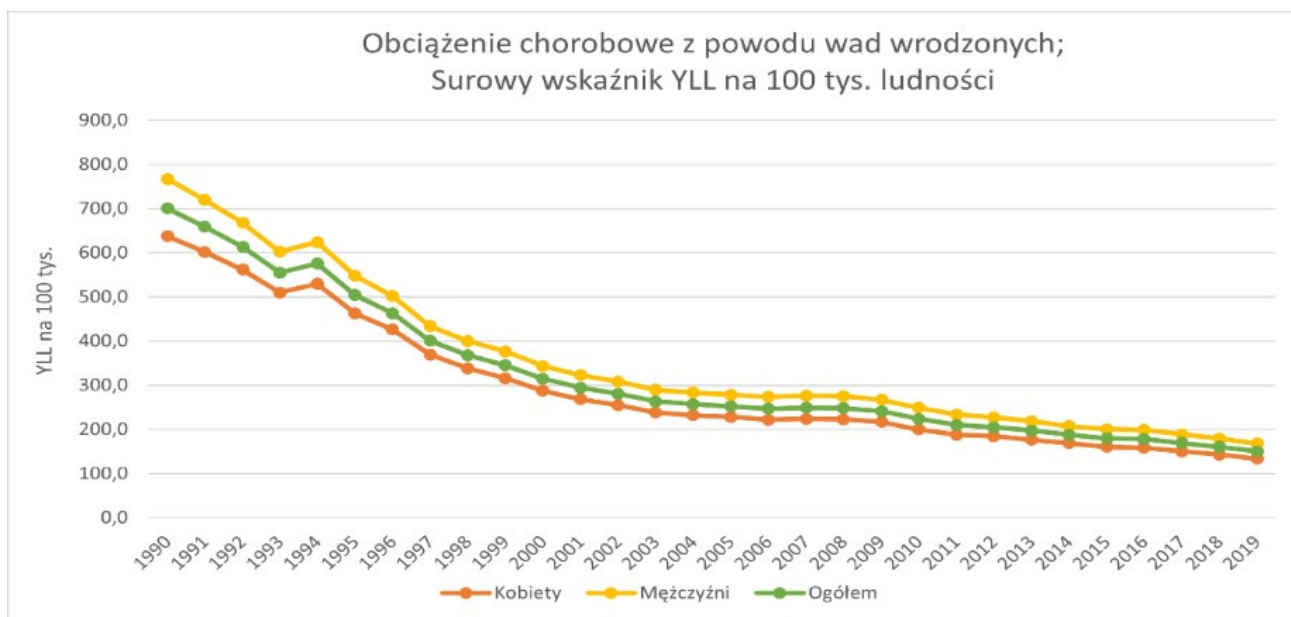
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 57825,71 (40 676,3 - 76 594,0)
 - Kobiety: 26544,05 (19 128,9 - 35 929,2)
 - Mężczyźni: 31281,65 (20 699,9 - 42 880,7)

Wykres 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990–2019



[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 14.02.2023 r.]

Wykres 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990–2019



[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 14.02.2023 r.]

Tabela 2. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z EB

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>,

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	26544,1	31281,7	57825,7
DALY	39145,4	44408,8	83554,2

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp XX.XX.XXXX r.]

3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10:

Q81.9 (pęcherzowe oddzielanie się naskórka)

Q81.1 (postać graniczna pęcherzowego oddzielania się naskórka)

Q81.2 (postać dystroficzna pęcherzowego oddzielania się naskórka)

Definiowanie problemu zdrowotnego

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka, EB (łac. *epidermolysis bullosa*) to dziedziczna, heterogenna grupa chorób rzadkich, należących do genodermatoz. Charakteryzuje się kruchością śluzówki i tworzeniem pęcherzy, indukowanych nierzadko minimalnym urazem. Opisano szerokie spektrum fenotypowe, z potencjalnie ciężkimi objawami pozaskórnymi i wysoką śmiertelnością. Rozpoznano ponad 30 podtypów choroby, które pogrupowano w cztery główne kategorie, odzwierciedlające m.in. nieprawidłowości na poziomie molekularnym, tj. EB simplex, postać graniczną EB, postać dystroficzną EB oraz zespół Kindlera.

Etiologia i patogenez

Za chorobę odpowiedzialne są mutacje w 16 różnych genach, kodujących białka wpływające na integralność i adhezję komórek skóry. Mutacja w genie COL7A1, prowadzi do braku kolagenu typu VII, prowadząc do powstawania pęcherzy, ran i blizn w obrębie paznokci, jamy ustnej i przewodu pokarmowego.

Epidemiologia

Dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka pojawia się z częstotliwością 1-9 /1 000 000. Graniczne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (JEB) jest mniej powszechną, ale często wczesno śmiertelną postacią EB. Rozpowszechnienie choroby wynosi poniżej 1/1 000 000 na całym świecie, z wyjątkiem Holandii, gdzie częstość jej występowania wynosi 1/475 000. Częstość występowania przy urodzeniu waha się od 1/110 000-455 000 na całym świecie.

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) jest chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny lub autosomalny dominujący, obejmującą skórę i paznokcie, pojawiającą się zwykle po urodzeniu. DEB dzieli się na dwa główne typy w zależności od wzorca dziedziczenia: recesywny i dominujący. Każdy typ dzieli się na wiele podtypów klinicznych. Brak historii rodzinnej w kierunku DEB nie wyklucza rozpoznania. Rozpoznanie DEB ustala się na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych i diagnostyki genetycznej wariantów genu COL7A1. Jeśli badania genetyczne nie są jednoznaczne, do rozpoznania może być konieczne biopsja skóry i wykonanie diagnostyki immunofluorescencyjnej (IF). Precyzyjna diagnoza opiera się na korelacji cech klinicznych, mikroskopowych i immunohistologicznych z analizami genetycznymi.

Rozpoznanie granicznego pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *junctional epidermolysis bullosa*, JEB) ustala się na podstawie diagnostyki genetycznej, która obejmuje analizę wariantów genów COL17A1, ITGB4, LAMA3, LAMB3 lub LAMC2. Choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny i charakteryzuje się kruchością skóry i błon śluzowych, objawiają się pęcherzami tworzącymi się na skórze wokół jamy ustnej i nosa, palców rąk i nóg oraz wewnątrz wokół górnych dróg oddechowych. Pęcherze na ogół goją się bez pozostawiania blizn. Klasyfikacja obejmuje przebieg ogólny ciężki i ogólny umiarkowany. W postaci ogólnej ciężkiej pęcherze są obecne już przy urodzeniu lub stają się widoczne w okresie noworodkowym. Mogą również wystąpić wrodzone wady rozwojowe dróg moczowych i pęcherza moczowego. W postaci ogólnej umiarkowanej, przebieg może być łagodny z pęcherzami zlokalizowanymi na dłoniach, stopach, kolanach i łokciach z zajęciem nerek lub moczowodu lub bez. Cechy wspólne dla jednej i drugiej postaci choroby to miejscowy brak skóry (*aplasia cutis congenita*), dystrofia paznokci, łysienie bliznowate, hipotrichoza, pseudosyndaktylia.

Leczenie

Nowe pęcherze powinny być nakłuwane, osuszane i w większości przypadków zaopatrzone w nieprzylegający opatrunek np. typu mepitel. Rany powinny być traktowane preparatami na bazie argosulfanu. Stosowane są także preparaty na bazie azotanu srebra, a także zabiegi elektrokoagulacji lub autologicznych przeszczepów skóry. Towarzyszące infekcje leczy się za pomocą antybiotyków i środków antyseptycznych. Niemowlęta i dzieci mogą wymagać podaży płynów i elektrolitów oraz wsparcia żywieniowego, w tym gastrostomii. Niedokrwistość jest leczona suplementami żelaza oraz transfuzjami. Suplementacja może obejmować wapń, witaminę D, czy selen.

Z kolei terapia zajęciowa może pomóc w zapobieganiu przykurczom rąk, które poddawać trzeba również leczeniu chirurgicznemu. Niekiedy wymagany jest zabieg rozszerzenia zwężeń przełyku, tracheostomia, odpowiednie obuwie i fizykoterapia, a także wsparcie psychospołeczne. Stosowane jest także leczenie przewlekłego bólu.

Zapobieganie powikłaniom: dbanie o zachowanie równowagi wodno-elektrolitowej, a u poważnie chorych niemowląt wsparcie żywieniowe, w tym gastrostomia w razie potrzeby oraz podaż suplementów wapnia, witaminy D i żelaza. Sugerowane są również regularne testy obejmują badania przesiewowe w kierunku niedokrwistości i niedoborów żelaza, witaminy D, selenu i karnityny co 6-12 miesięcy. Zaleca się także coroczne echokardiogramy w celu identyfikacji kardiomiopatii rozstrzeniowej i badania gęstości mineralnej kości w celu identyfikacji osteoporozy. Należy unikać źle dopasowanej lub grubej odzieży i obuwia, a także czynników i okoliczności, które mogą urazić skórę (np. turystyka, kolarstwo górskie, sporty kontaktowe).

W drugiej dekadzie życia należy zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego.

Jeśli badania prenatalne wykażą, że płód jest dotknięty jakąkolwiek postacią DEB, zaleca się cesarskie cięcie celem zmniejszenia urazom skóry podczas porodu.

Rokowanie

Rokowanie jest zróżnicowane, w zależności od podtypu choroby i występowania chorób towarzyszących. Rokowanie jest pomyślnie w przypadku wczesnego rozpoznania przy pomocy diagnostyki genetycznej, histologicznej i obrazu klinicznego i wdrożenia adekwatnego leczenia pojawiających się ran, które mogą ulegać infekcji i prowadzić do sepsy i śmierci. Zdecydowanie gorsze rokowanie towarzyszy postaciom przebiegającym z rozległymi i nasilonymi zmianami, które zwiększają również ryzyko wystąpienia raka kolczystokomórkowego. Dodatkowo na rokowanie wpływa zajęcie błon śluzowych układu pokarmowego, którego zwiększa ryzyko nowotworów układu pokarmowego, a także występowanie chorób współistniejących, głównie przewlekłych.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Filsuvez jest wskazany do leczenia ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych.

Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego (nr: NCT03068780):

1. Pacjenci płci męskiej i żeńskiej z podtypem granicznym (JEB, ang. *junctional epidermolysis bullosa*) i dystroficznym (DEB, ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*) dziedzicznego pęcherzowego oddzielania się naskórka (łac. *epidermolysis bullosa*, EB) oraz zespołem Kindlera w wieku ≥ 21 dni,
2. Pacjenci z raną związaną z EB, o wielkości od 10 cm² do 50 cm² w wieku ≥ 21 dni i < 9 miesięcy,
3. Pacjent i/lub jego przedstawiciel ustawowy został poinformowany, przeczytał i zrozumiał formularz informacji o pacjencie/świadomej zgody oraz wyraził pisemną świadomą zgodę,
4. Pacjent i/lub jego przedstawiciel prawny musi być w stanie i chcieć postępować zgodnie z procedurami i instrukcjami dotyczącymi badań.

Kryteria wykluczenia z badania rejestracyjnego:

1. Pacjenci z *epidermolysis bullosa simplex*,
2. Pacjenci z raną związaną z EB z klinicznymi symptomami infekcji,
3. Stosowanie antybiotyków ogólnoustrojowych w zakażeniach związanych z ranami w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania,
4. Podawanie steroidów ogólnoustrojowych lub miejscowych (z wyjątkiem stosowania wziewnego, okulistycznego lub miejscowego, takich jak zawiesina budezonidu w przypadku zwężeń przełyku, np. Pulmicort respules® 0,25 mg/2 ml lub 0,5 mg/2 ml, w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania,

5. Stosowanie immunosupresantów lub chemioterapia cytotoksyczna w ciągu 60 dni przed włączeniem do badania,
6. Pacjent przeszedł przeszczep komórek macierzystych lub terapię genową w leczeniu dziedzicznego EB,
7. Obecne i (lub) wcześniejsze zachorowanie na nowotwory złośliwe, w tym raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego,
8. Włączenie do jakiegokolwiek badania interwencyjnego lub leczenie jakimkolwiek badanym lekiem na jakąkolwiek chorobę w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania,
9. Czynniki występujące u pacjenta i/lub jego przedstawiciela ustawowego, które mogą zakłócać zgodność badania, takie jak niemożność uczestniczenia w zaplanowanych wizytach studyjnych lub przestrzeganie zmian opatrunków domowych,
10. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety w wieku rozrodczym, w tym nastolatki po menopauzie, które nie chcą stosować skutecznej formy antykoncepcji ze wskaźnikiem niepowodzenia <1% rocznie (np. implant, wstrzykiwanie, złożony doustny środek antykoncepcyjny, wewnątrzmaciczne urządzenie antykoncepcyjne, abstynencja seksualna, partner poddany wazektomii) podczas udziału w badaniu (i co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu),
11. Pacjent jest członkiem zespołu badawczego lub jego najbliższej rodziny,
12. Pacjent mieszka w tym samym gospodarstwie domowym co badacz,

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pęcherzowego oddzielania się naskórka (w tym postać dystroficzna i graniczna), w dniach 25.01.2023 oraz 7.03.2023 roku przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk>)
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>)
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/)
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>)
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (<https://www.ptderm.pl/>)
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net>);
- Haute Autorité de santé (HAS) (<https://www.has-sante.fr/>);
- Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) (<http://www.awmf.org>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (<https://www.ahrq.gov/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org/>);
- Orphanet (www.orpha.net)

Do wyszukiwania wykorzystano również wyszukiwarkę google.com.

W ramach wyszukiwania użyto słów kluczowych: „epidermolysis bullosa”, „EB”, „dystrophic epidermolysis bullosa”, „DEB”, „junctional epidermolysis bullosa”, „JEB”, „pęcherzowe oddzielanie się naskórka”, „epidermolysis bullosa guidelines”, „EB guidelines”, „dystrophic epidermolysis bullosa guidelines”, „DEB guidelines”, „junctional epidermolysis bullosa guidelines”, „JEB guidelines”, „pęcherzowe oddzielanie się naskórka wytyczne kliniczne”.

Odnaleziono i włączono do przeglądu wytycznych 1 dokument, który przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Odnalezione i włączone do analizy wytyczne kliniczne

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Konsensus 14 ekspertów z organizacji DEBRA Norway, DEBRA New Zealand, GSST UK, GOSH UK i in.</p> <p>Orphanet Journal of Rare Diseases</p> <p><i>Occupational therapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines</i> 2019</p> <p>https://www.eb-clinet.org/fileadmin/user_upload/Media_Library/EB-CLINET/Dokumente/CPGs/Occupational_therapy_for_epidermolysis_bullosa_clinical_practice_guidelines.pdf</p>	<p>1. Samoopieka</p> <ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci z podtypami EB podatnymi na przykurcze i zmniejszoną mobilność powinni być kierowani na terapię zajęciową (OT) celem oceny klinicznej mobilności i tego jak radzą sobie z codziennymi czynnościami (ADL), siła rekomendacji: 3D pacjenci powinni być integralną częścią procesu decyzyjnego dotyczącego celu terapii i rodzaju interwencji OT, siła rekomendacji: 3D do oceny codziennego funkcjonowania pacjenta (ADL) należy stosować standaryzowane oceny, listy kontrolne oraz stały monitoring tych funkcji, siła rekomendacji: 4D terapeuci zajęciowi powinni być przeszkoleni w zakresie oceny zdolności pacjenta do wykonywania czynności samoopieki oraz zapewniać możliwość konsultacji dot. modyfikacji, dostosowań oraz zaleceń do sprzętu wspomagającego niezależność, siła rekomendacji: 4D niemowlęta i dzieci z EB należy zachęcać do eksplorowania otoczenia, dbania o własne potrzeby i ciało celem zminimalizowania tworzenia się pęcherzy na skórze, siła rekomendacji: 4D <p>2. Instrumentalne czynności życia codziennego (IADL)</p> <ul style="list-style-type: none"> terapeuci zajęciowi powinni stosować standaryzowaną ocenę w celu określenia wartości wyjściowej i progresywnej IADL i jakości życia, siła rekomendacji: 3D terapia zajęciowa (OT) odgrywa ważną rolę w promowaniu aktywności fizycznej, zdrowego stylu życia wśród pacjentów w każdym wieku, siła rekomendacji: -1C terapeuci zajęciowi powinni promować wśród pacjentów z EB edukację, podejmowanie pracy i uczestnictwo w życiu społecznym, siła rekomendacji: 3D terapia zajęciowa powinna ukazywać rolę modyfikacji życia codziennego w celu promowania większej niezależności w spędzaniu wolnego czasu i podczas podróży, siła rekomendacji: 4D dorośli cierpiący na EB, chcący uzyskać prawo jazdy, powinni zostać skierowani przez terapeutę zajęciowego do instruktora jazdy, który specjalizuje się w dostosowaniach pojazdów do wymagań osób z EB, siła rekomendacji: 4D <p>3. Kontrola maksymalizacji funkcji ręki</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci narażeni na ryzyko wystąpienia deformacji rąk, czyli w szczególności niemowlęta i dzieci powinni być poddani oceni stanu ręki w ciągu pierwszych 1-2 lat życia, a następnie być regularnie monitorowani w tym zakresie, siła rekomendacji: 4D jeśli zostanie zaobserwowany rozwój deformacji ręki, terapeuta zajęciowy powinien wykonać dokładną ocenę ręki, która obejmuje szczegółowe pomiary, m.in. długości palców i zakresu ruchu, siła rekomendacji: 4D należy zapewnić pacjentowi możliwość regularnego monitorowania stanu dłoni, siła rekomendacji: 4D terapia zajęciowa powinna zapewniać opiekunom programy ćwiczeń domowych, w tym codzienne aktywne ćwiczenia ręczne (ROM), co jest to szczególnie istotne dla podtypów JEB i RDEB EP, siła rekomendacji: 4D osoby, które wykazują rozwój przykurczów palców lub innych deformacji dłoni, interwencja w zakresie terapii zajęciowej może obejmować różne indywidualne zabiegi, np. stosowanie ortez termoplastycznych z silikonem, siła rekomendacji: 4D <p>4. Kontrola rozwoju motorycznego i precyzyjnego utrzymania motoryki</p> <ul style="list-style-type: none"> terapeuci zajęciowi powinni prowadzić ocenę służącą monitoringowi umiejętności motorycznych pacjentów z grupy ryzyka, siła rekomendacji: 4D terapia zajęciowa dla niemowląt i dzieci powinna zapewniać interwencje terapeutyczne w celu ułatwienia rozwoju odpowiednich do wieku umiejętności motorycznych i wspierać integrację społeczną i poprawę jakości życia, siła rekomendacji: 3D <p>5. Kontrola odżywiania</p> <ul style="list-style-type: none"> terapeuci zajęciowi powinni ściśle współpracować z innymi specjalistami związanymi z odżywianiem i aparatem mowy, np. dietetykami i logopedami, celem zaspokojenia potrzeb żywieniowych i związanych z aparatem mowy pacjentów, siła rekomendacji: 4D

	<ul style="list-style-type: none"> • terapeuci zajęciowi mogą współpracować z pacjentami z EB, aby promować zaufanie do różnych form żywności, siła rekomendacji: 3D • terapia zajęciowa powinna zawierać interwencje obejmujące ćwiczenia motoryki ust, siła rekomendacji: 4D • zadaniem terapii zajęciowej jest także zachęcanie do wspólnego spożywania posiłków z innymi osobami, niezależnie od sposobu w jaki odżywia się pacjent, czyli np. stosowania alternatywnych metod żywienia (nosowo-żołądkowe lub gastrostomia) i promowania wysokiej jakości życia, siła rekomendacji: 4D • w przypadku dzieci należy eliminować zjawiska, które wywołują awersję do jedzenia, takie jak zaparcia i refluks żołądkowy, siła rekomendacji: 4D • terapeuci zajęciowi mogą zapewniać ocenę żywienia noworodków i niemowląt oraz prowadzić doradztwo w sprawie modyfikacji tych działań, siła rekomendacji: 4D • terapeuta zajęciowy powinien zalecać matkom karmiącym dzieci cierpiące na EB optymalne pozycje ułatwiające ich karmienie, siła rekomendacji: 4D • terapeuta zajęciowy powinien zapewnić konsultacje i tworzyć zalecenia w zakresie multisensorycznym i psychospołecznym dzieciom cierpiącym na EB, siła rekomendacji: 4D
--	---

Podsumowanie

W odnalezionym dokumencie nie odniesiono się ani do analizowanej interwencji (zarówno jako substancji czynnej jak i nazwy handlowej) ani do technologii alternatywnych stosowanych w terapii pęcherzowego oddzielania się naskórka, takich jak np. argosulfan, czy opatrunki antyadhezyjne.

W powyższych rekomendacjach podkreśla się wagę dbałości o jakość życia, która jest ściśle związana z codziennym funkcjonowaniem, bowiem trudność i powstawanie nowych ran mogą powodować czynności, które są wykonywane rutynowo przez ludzi zdrowych. Wymaga to indywidualnego podejścia przy ustalaniu ćwiczeń pozwalających na utrzymanie odpowiedniej sprawności, edukacji i nauki dbania o własne ciało. Kluczową rolę ma odgrywać tu terapeuta zajęciowy, który nie tylko pomaga utrzymać jak najwyższą sprawność ciała przy powstających ciągle nowych ranach i bliznach, ale także ma za zadanie nauczyć pacjenta życia z chorobą i wspierać go, aby mógł być aktywny zawodowo i społecznie.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Filsuvez nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Do momentu zakończenia prac nad oceną leku, nie odnaleziono także ocen odnoszących się do przedmiotowego wskazania tj. leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *junctional epidermolysis bullosa*, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych.

W Agencji oceniano 2 leki we wskazaniach: nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD-10: L12.3) w tym:

- 1 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
 - MabThera, rituximab (nr BIP 163/2018), wydano pozytywne oceny Rady Przejrzystości (opinia nr 231/2018) i Prezesa Agencji (opinia nr 36/2018);
- 1 w ramach importu docelowego
 - Disulone, dapsonum (nr BIP 200/213), wydano pozytywne oceny Rady Przejrzystości (opinia nr 192/2013) i Prezesa Agencji (rekomendacja nr 122/2013).

Szczegółowe wyniki przeglądu wcześniejszych ocen AOTMiT stanowią załącznik do niniejszego opracowania.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych, badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego oraz opinii eksperta klinicznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *junctional epidermolysis bullosa*, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych nie zostały zidentyfikowane (EPAR, wytyczne kliniczne, obwieszczenie), w badaniu klinicznym włączonych do przeglądu systematycznego jako komparator wskazano placebo.

Opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu pęcherzowego oddzielania się naskórka (EB):

- EPAR:
 - W obecnym momencie w UE nie dopuszczono zadowalających metod leczenia EB. Zaleca się odpowiednią higienę osobistą i pielęgnację skóry, aby doprowadzać do gojenia się pęcherzy i tym samym uniknąć infekcji. Należy chronić skórę przed uszkodzeniem. Stosuje się również środki przeciwbólowe. Niekiedy konieczne są zabiegi operacyjne, np. w przypadku powikłań, takich jak zdeformowane dłonie lub rozwój raka skóry.
- odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - złożona i różnorodna terapia zajęciowa.
- obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. aktualnie we wskazaniu *epidermolysis bullosa* refundowane są następujące wyroby medyczne, dostępne w ramach poszczególnych grup limitowych na receptę: 220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennicze, 220.2, Opatrunki hydrokoloidowe, 220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami, 220.4, Opatrunki poliuretanowe, 220.5, Opatrunki hydrożelowe, 220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany, 220.9, Opatrunki kolagenowe, 220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany, 220.13, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające nanokrystaliczne srebro, 220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany.

Informacje z obwieszczenia stanowią załącznik do niniejszego opracowania.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Wystąpiono o opinię do Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii. Otrzymano odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Zestawienie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Pytanie skierowane do eksperta klinicznego		Odpowiedzi:
		Prof. dr. hab. Joanna Narbutt, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Jaka jest liczebność populacji w Polsce, w której stosowana wnioskowa na technologia medyczna byłaby stosowana po objęciu jej refundacją?	Obecna liczba chorych w Polsce	70 (dzieci i młodzież), 30 (dorośli)
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	0 urodzenia, JEB 1/100 000, RDEB 1/50 000
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana	80% w populacji dzieci i młodzieży i 80% w populacji dorosłych
	Źródło lub informacja, że dane są	Szacunek Prof. Cezary Kowalewski

		szacunkami własnymi					
	szacunkami własnymi	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
			aktualnie	w przypadku objęcia refundacją	najtańsza	najsukuteczniejsza	
Technologie opcjonalne, aktualnie stosowano we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących?		<i>Opatrunki antyadhezyjne i miejscowo stosowane kremy odkażające przyspieszające gojenie ran, np. argosulfan</i>	80%	60-70%	<i>Miejscowo stosowany argosulfan</i>	<i>Opatrunki antyadhezyjne typu Mepitel</i>	<i>Rany otwarte EB mogą samoistnie goić się w ciągu kilku tygodni, a następnie nawracać w tych samych miejscach (tzw. open recurrent wound) i mogą być leczone opatrunkami lub tylko argosulfanem, albo rany mogą nie goić się przez wiele miesięcy i być punktem wyjścia nowotworów (tzw. chronic open wounds) konieczne jest leczenie opatrunkami</i>
Jakie schematy leczenia ogólnoustrojowego stosowane są obecnie w warunkach polskich?		<p><i>Nie ma skutecznego ogólnoustrojowego leczenia (przewlekłych ran) w EB</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Podaje się losartan u 10 polskich chorych od 5 lat (międzynarodowe badanie kliniczne jest od 2 lat zarejestrowane w Niemczech i Austrii)</i> <i>Od kwietnia 2023 w Warszawie 15 chorych z RDEB i JEB będzie leczonych dożylnie podawanymi komórkami macierzystymi (międzynarodowe badanie kliniczne fazy III)</i> 					
Jakie widzą Państwo problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		<i>Niezadawalająca skuteczność gojenia przewlekłych ran</i>					
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		<p><i>JEB i RDEB korzystają najbardziej z proponowanej technologii, doraźnie może ona znaleźć zastosowanie w uogólnionej postaci EBS tzw. Dowling-Meara i zespole Kindlera.</i></p> <p><i>Zysk dla NFZ z wprowadzenia nowej technologii do leczenia miejscowego JEB i RDEB będzie polegać na znacznym ograniczeniu ilości zużywanych opatrunków przez pacjentów u najciężej chorujący z ranami wymagającymi zmiany opatrunków 2x dziennie nawet o 50%.</i></p>					
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?		<i>j.w.</i>					

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Filsuvez jest lekiem stosowanym w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielenia się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielenia się naskórka (ang. *junctional epidermolysis bullosa*, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych. Podkreślenia wymaga, że oceniany lek uzyskał status leku sierocego.
- Pęcherzowe oddzielenie się naskórka, EB (łac. *epidermolysis bullosa*) to dziedziczna, heterogenna grupa chorób rzadkich, należących do genodermatoz. Charakteryzuje się kruchością śluzówki i tworzeniem

pęcherzy, indukowanych nierzadko minimalnym urazem. Opisano szerokie spektrum fenotypowe, z potencjalnie ciężkimi objawami pozaskórnymi i wysoką śmiertelnością. Rozpoznano ponad 30 podtypów choroby, które pogrupowano w cztery główne kategorie, odzwierciedlające m.in. nieprawidłowości na poziomie molekularnym, tj. EB simplex, postać graniczną EB, postać dystroficzną EB oraz zespół Kindlera.

- Obecnie nie ma zadowalających metod leczenia EB. Zaleca się odpowiednią pielęgnację ciała i kontrolę gojenia się pęcherzy, aby uniknąć powikłań m.in. w postaci zakażeń ran. W celu nauczenia się życia z chorobą pomocna jest złożona terapia zajęciowa. Należy chronić skórę przed uszkodzeniem, a w razie potrzeby stosować środki przeciwbólowe. Czasem konieczne są również zabiegi operacyjne, np. w przypadku rozwoju raka skóry.
- Opcje terapeutyczne w leczeniu EB wskazane przez eksperta klinicznego to opatrunki antyadhezyjne i miejscowo stosowane kremy odkażające przyspieszające gojenie ran, np. argosulfan.
- Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnie we wskazaniu *epidermolysis bullosa* refundowane są następujące wyroby medyczne, dostępne w ramach poszczególnych grup limitowych na receptę: 220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókienne, 220.2, Opatrunki hydrokoloidowe, 220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami, 220.4, Opatrunki poliuretanowe, 220.5, Opatrunki hydrożelowe, 220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany, 220.9, Opatrunki kolagenowe, 220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany, 220.13, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające nanokrystaliczne srebro, 220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany.
- Zdaniem eksperta klinicznego największym problemem związanym z dostępnymi terapiami jest niezadawalająca skuteczność gojenia przewlekłych ran.
- W badaniu rejestracyjnym BEB-13; EASE (n = 109) w ciągu 45 dni badania całkowite zamknięcie rany docelowej nastąpiło u 41,3% pacjentów, tj. 45 ze 109 pacjentów otrzymujących lek Filsuvez vs 28,9% (33 ze 114 pacjentów) w grupie otrzymujące żel kontrolny. W ciągu 90 dni zamknięcie rany docelowej nastąpiło u 50,5% pacjentów (55 ze 109 pacjentów), otrzymujących lek Filsuvez oraz u 43,9% pacjentów otrzymujących żel kontrolny (50 ze 114 pacjentów).
- Nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT w ocenianym wskazaniu.
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life Years): DALY liczba bezwzględna ogółem: 83554,2 (65 223,5 - 103 701,5); kobiety: 39 145,4 (30 574,6 - 49 672,6); mężczyźni: 44408,80 (32 884,0 - 56 558,3). DALY/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 217,39 (169,7 - 269,8); kobiety: 197,44 (154,2 - 250,5); mężczyźni: 238,65 (176,7 - 303,9). Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (utracone lata życia; ang. Years of Life Lost): YLL liczba bezwzględna ogółem: 57825,71 (40 676,3 - 76 594,0); kobiety: 26544,05 (19 128,9 - 35 929,2); mężczyźni: 31281,65 (20 699,9 - 42 880,7). YLL/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 150,45 (105,8 - 199,3); kobiety: 133,89 (96,5 - 181,2); mężczyźni: 168,10 (111,2 - 230,4). Waga niesprawności została określona na 0,542 (0,374-0,702). Interpretując powyższe współczynniki należy mieć na uwadze, że dane są raportowane w bazie GBD łącznie za pomocą kodów ICD-10 dotyczących innych wad wrodzonych, a zatem dane te obejmują również inne wskazania niż wskazanie zarejestrowane dla leku Filsuvez.
- Ekspert kliniczny wskazał, że z ocenianej technologii będą mogli najbardziej skorzystać pacjenci z JEB i RDEB, doraźnie może ona znaleźć zastosowanie w uogólnionej postaci EBS tzw. Dowling-Meara i zespole Kindlera.

3.6 Horizon scanning

W wyniku przeszukania bazy Biomedtracker odnaleziono 35 substancji we wskazaniu: Epidermolysis Bullosa. W tabeli poniżej przedstawiono przegląd badań.

Tabela 6. Substancje lecznicze badane w populacjach pacjentów z Epidermolysis Bullosa

.Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/ Podmiot odpowiedzialny	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) w określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia
Vyjuvek	Krystal Biotech, Inc.	BLA	95%	92%	05/2023
CellMist System	RenovaCare, Inc.	Rozwój	N/A		N/A
Amesandar	TICEBA GmbH	Rozwój poza USA	N/A		N/A
CL-2020	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation	Rozwój poza USA	N/A		N/A
INM-755	InMed Pharmaceuticals Inc.	Rozwój poza USA	N/A		N/A
AB-101	Alphyn Biologics, Inc.	I	15%	14%	N/A
RLF-TD011	Relief Therapeutics Holding AG	I	15%	22%	N/A
Topical 31510	Berg Pharma, LLC	I	15%	14%	N/A
PTR-01	BridgeBio Pharma, Inc.	I/II	25%	22%	N/A
PTW-002	Phoenicis Therapeutics	I/II	25%	18%	N/A
RGN-137	G-treeBNT Co., Ltd	II	18%	18%	N/A
D-Fi	Castle Creek Biosciences, Inc.	III	62%	46%	N/A

Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/ Podmiot odpowiedzialny	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) w określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia
EB-101	Abeona Therapeutics Inc.	III	74%	77%	N/A
AGLE-102	Aegle Therapeutics Corp.	IND	N/A		N/A
Estybon (Intravenous)	Onconova Therapeutics, Inc.	Zainicjowane przez badacza	N/A		N/A
Estybon (Oral)	Onconova Therapeutics, Inc.	Zainicjowane przez badacza	N/A		N/A
S-005151	Shionogi & Co. Ltd.	Zainicjowane przez badacza	N/A		N/A
Filsuvez	Amryt Pharma plc	NDA	94%	95%	N/A
AP103	Amryt Pharma plc	Przedkliniczna	N/A		N/A
KB-107	Krystal Biotech, Inc.	Przedkliniczna	N/A		N/A
PPP004	Tetra Bio-Pharma Inc.	Przedkliniczna	N/A		N/A
QRX004	Quoin Pharmaceuticals, Ltd.	Przedkliniczna	N/A		N/A
TXA127	Constant Therapeutics, LLC	Przedkliniczna	N/A		N/A
AC-201	TWi Pharmaceuticals, Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
AGLE-103	Aegle Therapeutics Corp.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
CCP-020	Castle Creek Biosciences, Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
Dermagraft	Organogenesis Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A

.Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/ Podmiot odpowiedzialny	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) w określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia
EB-201	Abeona Therapeutics Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
ELX-02	Eloxx Pharmaceuticals, Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
INM-750	InMed Pharmaceuticals Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
Ryoncil	Mesoblast Limited	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
Serlopitant	VYNE Therapeutics Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
SHP608	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
Vavelta	Ember Therapeutics, Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
Zorblisa	Amicus Therapeutics, Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Celem oszacowania populacji docelowej zwrócono się o stanowisko do Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii, **Prof. dr hab. Joanny Narbutt**.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Obecnie w Polsce na pęcherzowe oddzielanie się naskórka cierpi 100 osób, w tym 70 osób w populacji dzieci i młodzieży oraz 30 w populacji dorosłych. Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi w przypadku postaci JEB 1/100 000, postaci RDEB 1/50 000.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Według szacunków eksperta z ocenianej technologii mogłoby skorzystać 80% chorych w populacji dzieci i młodzieży oraz 80% w populacji dorosłych, co sumarycznie daje 80 osób.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Filsuvez przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2023-02-20 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	pacjenci z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) w wieku 6 miesięcy i starsi	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	ekstraktu z gatunków <i>Betula pendula</i> Roth, <i>Betula pubescens</i> Ehrh., a także mieszańców obu gatunków, kory (odpowiednik 0,5-1,0 g kory brzozonej), w tym triterpeny, obliczonych jako suma betuliny, kwasu betulinowego, erytrodiolu, lupeolu i kwasu oleanolowego	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

5.2 Opis badań

Przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library w lutym 2023 roku. Do metaanalizy włączono 1 badanie RCT oceniające ekstrakt z gatunków *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh.

Analiza obejmowała łącznie 223 chorych, w tym 109 pacjentów leczonych ocenianą technologią.

5.2.1 Opracowania pierwotne

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne badanie z randomizacją, będące również badaniem rejestracyjnym (BEB-13; EASE) (2017). Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><u>Typ:</u> międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III, z randomizacją równoległą, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w celu zbadania skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji stosowania produktu leczniczego Oleogel-S10 (Filsuvez) u pacjentów z wrodzonym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (łac. <i>epidermolysis bullosa</i>)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 03.2017-09.2022</p> <p><u>Akronim:</u> BEB-13; EASE 2017</p> <p>(publikacja Kern i in. 2023)</p> <p>NCT03068780</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amryt Research Limited</p>	<p>liczba ośrodków (wieloośrodkowe)</p> <p>Wieloośrodkowe (27)</p> <p>liczba ramion: 2</p> <p>randomizacja: Tak</p> <p>zaślepienie: podwójnie zaślepienie</p> <p>typ hipotezy: superiority</p> <p>okres obserwacji: 90 dni (faza badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby), następnie 24 miesiące faza badania otwartego</p> <p>Liczba pacjentów ogółem: 223</p> <p>w grupie interwencji: 109</p> <p>w grupie komparatora: 0 (114 placebo)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kobiety i mężczyźni z podtypem granicznym (JEB, ang. <i>junctional epidermolysis bullosa</i>) i dystroficznym (DEB, ang. <i>dystrophic epidermolysis bullosa</i>) dziedzicznego pęcherzowego oddzielania się naskórka (łac. <i>epidermolysis bullosa</i>, EB) oraz zespołem Kindlera w wieku ≥ 21 dni, 2. Pacjenci z raną związaną z EB, o wielkości od 10 cm² do 50 cm² w wieku ≥ 21 dni i <9 miesięcy, 3. Pacjent i/lub jego przedstawiciel ustawowy został poinformowany, przeczytał i zrozumiał formularz informacji o pacjencie/świadomej zgody oraz wyraził pisemną świadomą zgodę, 4. Pacjent i/lub jego przedstawiciel prawny musi być w stanie i chcieć postępować zgodnie z procedurami i instrukcjami dotyczącymi badań. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci z <i>epidermolysis bullosa simplex</i>, 2. Pacjenci z raną związaną z EB z klinicznymi symptomami infekcji, 3. Stosowanie antybiotyków ogólnoustrojowych w zakażeniach związanych 	<p><u>Interwencja:</u> żel zawierający w 1 g 100 mg suchego, rafinowanego ekstraktu z gatunków <i>Betula pendula</i> Roth, <i>Betula pubescens</i> Ehrh., a także mieszańców obu gatunków, kory (odpowiednik 0,5-1,0 g kory brzozonej), w tym 84-95 mg triterpenów, obliczonych jako suma betuliny, kwasu betulinowego, erytrodiolu, lupeolu i kwasu oleanolowego</p> <p>nakładany w warstwie o grubości około 1 mm na wszystkie rany przy każdej zmianie opatrunku (co 1 do 4 dni) przez 90 dni.</p> <p>Mediana dziennego zakresu ekspozycji (w g/dobę) dla wszystkich pacjentów: 10 g/dobę</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo- żel składający się z rafinowanego oleju słonecznikowego, wosku pszczelego, wosku żółtego i wosku karnauba</p> <p>nakładany w warstwie o grubości około 1 mm na wszystkie rany przy każdej zmianie opatrunku (co 1 do 4 dni) przez 90 dni.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> 1. odsetek pacjentów z pierwszym całkowitym zamknięciem docelowej rany do 45 dnia 90-dniowej fazy badania [45\pm7 dni]</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej EB, o czym świadczy ocena kliniczna [Ramy czasowe: 90\pm7 dni], 2. Odsetek pacjentów z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w D90\pm7 na podstawie oceny klinicznej przeprowadzonej przez badacza do dnia 90\pm7. [Ramy czasowe: 90\pm7 dni], 3. Częstość występowania zakażenia rany między wartością wyjściową (DBP D0) a D90\pm7, o czym świadczą działania niepożądane i (lub) stosowanie miejscowych i (lub) ogólnoustrojowych antybiotyków (związanych z zakażeniem rany) [Ramy czasowe: 90\pm7 dni], 4. Maksymalne nasilenie zakażenia rany między wartością początkową (DBP D0) a D90\pm7 potwierdzone działaniami niepożądanymi i/lub stosowaniem

		<p>z ranami w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania,</p> <p>4. Podawanie steroidów ogólnoustrojowych lub miejscowych (z wyjątkiem stosowania wziewnego, okulistycznego lub miejscowego, takich jak zawiesina budezonidu w przypadku zwiężeń przelyku, np. Pulmicort respules® 0,25 mg/2 ml lub 0,5 mg/2 ml, w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania,</p> <p>5. Stosowanie immunosupresantów lub chemioterapia cytotoksyczna w ciągu 60 dni przed włączeniem do badania,</p> <p>6. Pacjent przeszedł przeszczep komórek macierzystych lub terapię genową w leczeniu dziedzicznego EB,</p> <p>7. Obecne i (lub) wcześniejsze zachorowanie na nowotwory złośliwe, w tym raka podstawnkomórkowego i płaskonabłonkowego,</p> <p>8. Włączenie do jakiegokolwiek badania interwencyjnego lub leczenie jakimkolwiek badany lekiem na jakąkolwiek chorobę w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania,</p> <p>9. Czynniki występujące u pacjenta i/lub jego przedstawiciela ustawowego, które mogą zakłócać zgodność badania, takie jak niemożność uczestniczenia w zaplanowanych wizytach studyjnych lub przestrzeganie zmian opatrunków domowych,</p> <p>10. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety w wieku rozrodczym, w tym nastolatki po menopauzie, które nie chcą stosować skutecznej formy antykoncepcji ze wskaźnikiem niepowodzenia <1% rocznie (np. implant,</p>		<p>miejscowych i (lub) ogólnoustrojowych antybiotyków (związanych z zakażeniem rany) [Ramy czasowe: 90±7 dni],</p> <p>5.Zmiana w rozwoju rany w stosunku do wartości początkowej (DBP D0), potwierdzona oceną kliniczną (ocena skóry z wyjątkiem regionu odbytwopłciowego) wskaźnika aktywności choroby EB i bliznowacenia (EBDASI) w D90±7 [Ramy czasowe: 90±7 dni],</p> <p>6.Zmiana w występowaniu świądu w stosunku do wartości początkowej (DBP D0) przy użyciu "skali świądu" u pacjentów w wieku ≥ 4 lat i do 13 lat oraz "skali świądu Leuven" u pacjentów w wieku ≥ 14 lat przed zmianą opatrunku na ranę w D90±7 [Ramy czasowe: 90±7 dni]</p>
--	--	---	--	--

		<p>wstrzykiwanie, złożony doustny środek antykoncepcyjny, wewnątrzmaciczne urządzenie antykoncepcyjne, abstynencja seksualna, partner poddany wazektomii) podczas udziału w badaniu (i co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu),</p> <p>11. Pacjent jest członkiem zespołu badawczego lub jego najbliższej rodziny,</p> <p>12. Pacjent mieszka w tym samym gospodarstwie domowym co uczestnik badania.</p>		
--	--	---	--	--

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Trwa rekrutacja do badania *A Study of Oleogel-S10 Gel for the Treatment of Radiation Dermatitis in People With Breast Cancer* (NCT05190770), które ma się rozpocząć w grudniu 2023.

BEB-13; EASE (NCT03068780) – 24 miesięczna faza otwarta badania EASE mająca na celu długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa PL Filsuvez.

Odnaleziono obwieszczenie firmy Amryt odnoszące się do wyników 24 miesięcznej otwartej fazy badania EASE (*Amryt Announces Positive Interim Analysis Data From Open Label Phase of EASE Phase 3 Trial in EB*, March 26, 2022), którego odnosiło się m.in. do następujących wyników:

- zmniejszenie procentowej powierzchni ciała pokrytej ranami EB z 12,1% do 5,4% po co najmniej 15 miesiącach leczenia Oleogel-S10 (Filsuvez)
- nie zaobserwowano nowych wyników dot. bezpieczeństwa terapii Filsuvez

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Badanie 1

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 9. Ocena jakości badania BEB-13; EASE

Oceniana domena	Ryzyko
1. Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
2. Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
3. Brakujące dane o wynikach	niskie

4. Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	wysokie
5. Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niejasne

Podsumowanie oceny jakości badań: Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z pomiaru punktu końcowego oceniono jako wysokie. W pozostałych domenach stwierdzono niskie ryzyko występowania błędów.

5.4.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym komparator stanowiło placebo (PLC).

5.4.3. Opis punktów końcowych

Skuteczność mierzono za pomocą:

- oceny klinicznej przeprowadzonej przez badacza dot. zamknięcia rany częściowej grubości o wielkości od 10 cm2 do 50 cm2 w wieku ≥ 21 dni i < 9 miesięcy) u pacjentów z dziedzicznym EB (podtypy, DEB lub zespół Kindlera) w ciągu 45 ± 7 dni leczenia Oleogel S10 (Filsuvez) w porównaniu z placebo,
- wskaźnika aktywności choroby EB i bliznowacenia (EBDASI), który jest miarą punktacji EB, oceniającą i oddzielającą trwającą aktywność choroby od skumulowanych uszkodzeń spowodowanych przez chorobę, opierającą się na szeregu dermatologicznych systemów punktacji. Skórę oceniano pod kątem nadżerek, pęcherzy i strupów, średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie aktywności skóry, bez analizy skumulowanych uszkodzeń,
- skali świądu Leuven, oceniającej występowanie świądu w stosunku do wartości początkowej (DBP D0)

Nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Nie oceniano punktów końcowych dotyczących wyleczenia.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Oceniano również: nasilenie bólu, liczbę opuszczonych z powodu choroby dni w pracy i w szkole, jakość snu a tworzące się rany oraz przeprowadzono ocenę satysfakcji z leczenia na podstawie Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- wysokie ryzyko błędu przy ocenie docelowej i tylko jednej rany EB,
- wyniki przedstawione w badaniu rejestracyjnym były raportowane w krótkim okresie obserwacji 90 dni fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby tygodni, podczas gdy oceniane wskazanie jest nieuleczalną w tym momencie genodermatozą,

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Krótki okres trwania obserwacji,
- Brak danych dotyczących przeżycia.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Produkt leczniczy Filsuvez oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania rejestracyjnego typu RCT. Dla 4 domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration oceniano jako niskie, dla jednej z domen jako wysokie.

Ponadto wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa nie były jeszcze dostępne (otwarte badanie BEB-13; EASE).

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

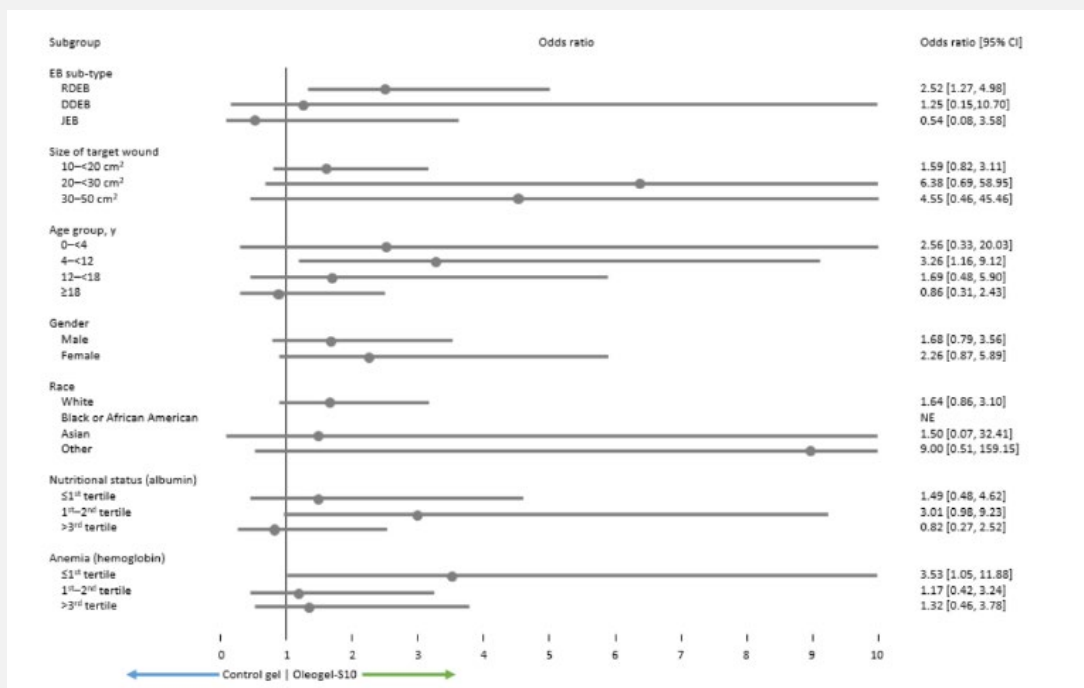
W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

6.1.1 Opracowania pierwotne

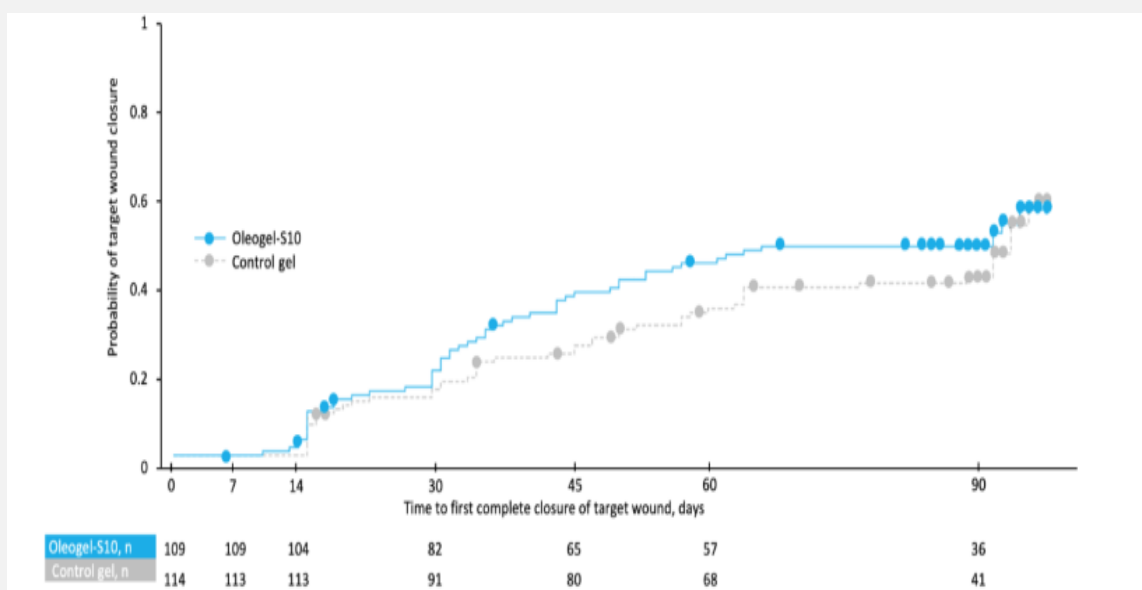
W dostępnych publikacjach do badania BEB-13; EASE i ChPL Filsuvez zaraportowano dane dotyczące skuteczności leczenia. Poniżej przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych (Kern i in. 2023)

Tabela 10. Podsumowanie wyników pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu BEB-13; EASE

Kern i in. 2023	
Odsetek pacjentów z pierwszym całkowitym zamknięciem docelowej rany do 45 dnia 90-dniowej fazy badania	
Charakterystyka populacji	195 pacjentów z DEB, z czego 175 pacjentów z RDEB, 20 z DDEB oraz 26 pacjentów z JEB
Poziom dowodów naukowych	B
Kategoria punktów końcowych	Istotne punkty końcowe
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	odsetek pacjentów z pierwszym całkowitym zamknięciem docelowej rany do 45 dnia 90-dniowej fazy badania
Parametr	RR
Typ parametru	względny
Wartość parametru	1,44
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1,01
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2,05
Wartość p	0,013
Parametr interwencja	45/109 (41,3%)
Parametr komparator (placebo)	33/114 (28,9%)



Wykres 3. Wyniki dla I-rzędowego punktu końcowego - analiza podgrup



Wykres 4. Skumulowana częstość pierwszego docelowego zamknięcia rany obliczona przy użyciu metody Kaplana-Meiera według grup leczonych.

Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej EB, o czym świadczy ocena kliniczna

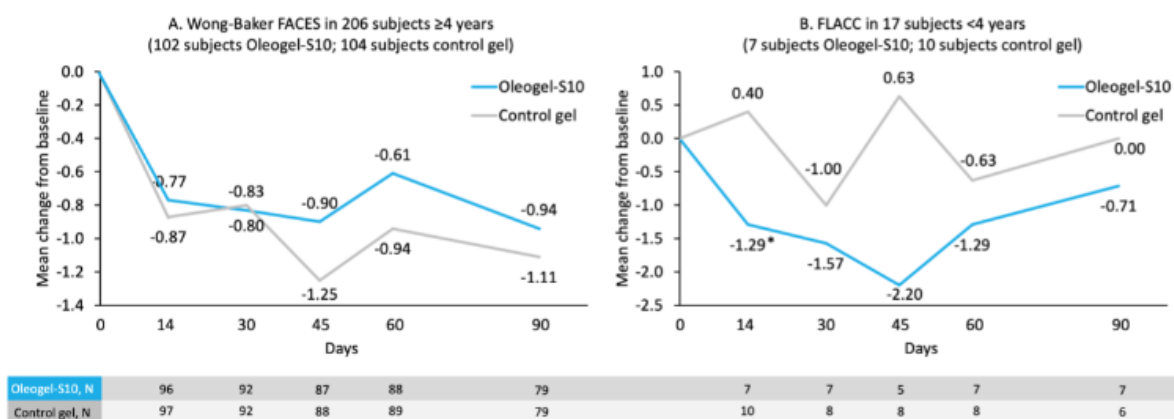
Charakterystyka populacji	195 pacjentów z DEB, z czego 175 pacjentów z RDEB, 20 z DDEB oraz 26 pacjentów z JEB
Poziom dowodów naukowych	B
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty

Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej EB, o czym świadczy ocena kliniczna (średnia liczba dni)
Parametr	-
Typ parametru	-
Wartość parametru	-
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	31,9 interwencja 37,1 placebo
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	43,6 interwencja 51,9 placebo
Wartość p	0,302
Parametr interwencja	37,7
Parametr komparator (placebo)	44,5
Odsetek pacjentów z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w D90±7 na podstawie oceny klinicznej przeprowadzonej przez badacza do dnia 90±7	
Charakterystyka populacji	195 pacjentów z DEB, z czego 175 pacjentów z RDEB, 20 z DDEB oraz 26 pacjentów z JEB
Poziom dowodów naukowych	B
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentów z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w D90±7 na podstawie oceny klinicznej przeprowadzonej przez badacza do dnia 90±7
Parametr	RR
Typ parametru	względny
Wartość parametru	1,16
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,88
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1,52
Wartość p	0,296
Parametr interwencja	55/109 (50,5%)
Parametr komparator (placebo)	50/114 (43,9%)

Zmiana w rozwoju rany w stosunku do wartości początkowej (DBP D0), potwierdzona oceną kliniczną (ocena skóry z wyjątkiem regionu odbytowo-płciowego) wskaźnika aktywności choroby EB i bliznowacenia (EBDASI) w D90±7	
Charakterystyka populacji	195 pacjentów z DEB, z czego 175 pacjentów z RDEB, 20 z DDEB oraz 26 pacjentów z JEB
Poziom dowodów naukowych	B
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana w rozwoju rany w stosunku do wartości początkowej (DBP D0), potwierdzona oceną kliniczną (ocena skóry z wyjątkiem regionu odbytowo-płciowego) wskaźnika aktywności choroby EB i bliznowacenia (EBDASI) w D90±7
Parametr	-
Typ parametru	-
Wartość parametru	-
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-1,8 (interwencja) -1,2 (placebo)
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-4,9 (interwencja) -4,4 (placebo)
Wartość p	0,89
Parametr interwencja	-3,4
Parametr komparator (placebo)	-2,8
Zmiana w występowaniu świądu w stosunku do wartości początkowej (DBP D0) przy użyciu "skali świądu" u pacjentów w wieku ≥ 4 lat i do 13 lat oraz "skali świądu Leuven" u pacjentów w wieku ≥ 14 lat przed zmianą opatrunku na ranę w D90±7	
Charakterystyka populacji	195 pacjentów z DEB, z czego 175 pacjentów z RDEB, 20 z DDEB oraz 26 pacjentów z JEB
Poziom dowodów naukowych	B
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana w występowaniu świądu w stosunku do wartości początkowej (DBP D0) przy użyciu "skali świądu" u pacjentów w wieku ≥ 4 lat i do 13 lat oraz "skali świądu Leuven" u pacjentów w wieku ≥ 14 lat przed zmianą opatrunku na ranę w D90±7
Parametr	-

Typ parametru	-
Wartość parametru	-
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,6 (interwencja) -0,5 (placebo)
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-2,0 (interwencja) -0,8 (placebo)
Wartość p	0,051
Parametr interwencja	-1,3
Parametr komparator (placebo)	-0,2

Nasilenie bólu



*nominal p=0.027 vs control gel

Wykres.5. Ocena nasilenia bólu przed założeniem opatrunku na ranę

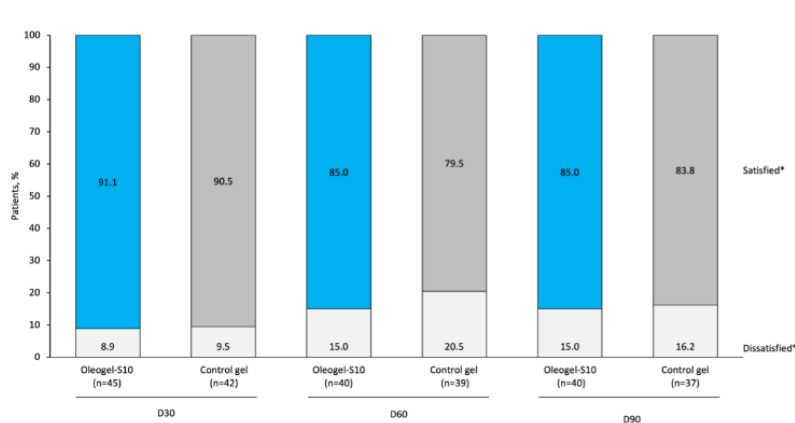
Liczba opuszczonych z powodu choroby dni w pracy i w szkole

Średnia liczba dni opuszczonych w pracy lub w szkole z powodu choroby w 90 dniu badania w grupie interwencji (n=54) wynosiła 4,7 (95%CI 2,6;6,7), w grupie placebo (n=57) wynosiła 5 dni (95%CI 3,0;7,0).

Jakość życia (snu) związaną z tworzącymi się ranami

Średnia zmiana jakości snu związana z tworzącymi się ranami odnotowana na podstawie kwestionariusza Wound- QoL wyniosła w 90 dniu badania w grupie interwencji (n=40) -1,5 (95%CI -1,5;-0,1), w grupie placebo (n=37) -1,0 (95%CI -2,1;0,0).

Ocena satysfakcji z leczenia na podstawie Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia (TSQM)



Wykres. 6. Zadowolenie/niezadowolenie pacjentów z leczenia oceniane za pomocą Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia dla Leków (TSQM) u pacjentów w wieku ≥ 14 lat (pełny zestaw analiz)

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

6.2.1 Opracowania pierwotne

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie badania rejestracyjnego BEB-13; EASE.

W żadnej z grup nie odnotowano zgonów podczas badania.

Tabela 11. Podsumowanie AE występujących u pacjentów w badaniu BEB-13; EASE (Kern i in. 2023)

	Filsuvez n (%)	Placebo n (%)
Jakiegokolwiek AE	89 (82%)	92 (81%)
Jakiegokolwiek SAE	7 (6%)	6 (5%)
Jakiegokolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia	3 (3%)	2 (2%)
Infekcja	37 (34%)	36 (32%)
Rekcja związana z podaniem leku	21 (19%)	25 (22%)
Najczęstsze AE		
Zakażenie rany	8 (7%)	10 (9%)
Gorączka	9 (8%)	15 (13%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	11 (10%)	15 (13%)
Świąd	8 (7%)	6 (5%)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	8 (7%)	6 (5%)

6.2.2 Dodatkowe informacje z ChPL

Dane z ChPL Filsuvez

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były powikłanie ran (u 11,6% pacjentów z EB i u 2,9% pacjentów z innymi ranami o różnej grubości), reakcja w miejscu podania (u 5,8% pacjentów z EB), zakażenia rany (u 4,0% pacjentów z EB), świąd (u 3,1% pacjentów z EB i u 1,3% pacjentów z innymi ranami o różnej grubości), ból skóry (u 2,5% pacjentów z innymi ranami o różnej grubości) i reakcje nadwrażliwości (u 1,3% pacjentów z EB). Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie reakcji zgłaszanych u pacjentów z EB w porównaniu do pacjentów z innymi ranami o różnej grubości.

Tabela 12. Działania niepożądane (ChPL Filsuvez)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ran	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Powikłanie rany	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Świąd	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Stan zapalny skóry	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
	Wysypka ze świądem	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
	Plamica	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania (np. ból w miejscu podania i świąd w miejscu podania)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Powikłanie rany	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Wydzielina z rany	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa oraz fototoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Filsuvez w leczeniu ran o częściowej grubości, związanych z dziedzicznym EB, oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną, u dorosłych i dzieci (badanie BEB-13; EASE).

Pacjenci z DEB i JEB byli objęci randomizacją w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt Filsuvez (n = 109) lub do grupy kontrolnej otrzymującej zamaskowany żel (składający się z rafinowanego oleju słonecznikowego, wosku pszczelego, wosku żółtego i wosku karnauba) (n = 114) i zostali poinstruowani, aby nakładać badany produkt w warstwie o grubości około 1 mm na wszystkie rany przy każdej zmianie opatrunku (co 1 do 4 dni) przez 90 dni. Podczas randomizacji badacz wybierał jedną ranę jako ranę docelową do oceny skuteczności (pierwszorzędownego punktu końcowego). Rana docelowa była określona jako rana o częściowej grubości o powierzchni 10–50 cm² i obecna od 21 dni do 9 miesięcy przed badaniami przesiewowymi.

Głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów z pierwszym całkowitym zamknięciem docelowej rany do 45 dnia 90-dniowej fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby. Po zakończeniu fazy badania

prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby pacjenci rozpoczęli udział w trwającej 24 miesiące fazie badania otwartego, podczas której wszystkie rany były leczone produktem Filsuvez.

Spośród 223 pacjentów objętych randomizacją, których mediana wieku wynosiła 12 lat (zakres: od 6 miesięcy do 81 lat), 70% było w wieku poniżej 18 lat, a 8% pacjentów było w wieku poniżej 4 lat. 60% pacjentów objętych randomizacją stanowili mężczyźni. Spośród tych 223 pacjentów, 195 miało DEB, z czego 175 pacjentów miało recesyjne DEB (ang. recessive DEB, RDEB), 20 miało dominujące DEB (ang. dominant DEB, DDEB); dodatkowo w badaniu uczestniczyło 26 pacjentów z JEB. W grupie pacjentów z DBP większość pacjentów stosowała badany lek na wszystkie rany codziennie lub co 2 dni (od 70% do 78%). Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów rasy czarnej lub azjatyckiej.

W ciągu 45 dni badania całkowite zamknięcie rany docelowej nastąpiło u 41,3% pacjentów, tj. 45 ze 109 pacjentów otrzymujących lek Filsuvez vs 28,9% (33 ze 114 pacjentów) w grupie otrzymujące żel kontrolny- wynik istotny statystycznie. W ciągu 90 dni zamknięcie rany docelowej nastąpiło u 50,5% pacjentów (55 ze 109 pacjentów), otrzymujących lek Filsuvez oraz u 43,9% pacjentów otrzymujących żel kontrolny (50 ze 114 pacjentów), wynik nieistotny statystycznie. Nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem. Nie oceniano punktów końcowych dotyczących wyleczenia.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 89% pacjentów w grupie otrzymującej Filsuvez oraz 92% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Do najczęstszych AE należały zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zakażenie rany. W żadnej z grup nie odnotowano zgonów podczas badania.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

7.1.1 Założenia

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia dowodów klinicznych analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1. Założenia

Produkt leczniczy Filsuvez jest dostępny w 5 rodzajach opakowań: 1 i 30 tub zawierających 9,4 g żelu oraz 1, 10 i 30 tub zawierających 23,4 g żelu. Koszt leczenia produktem leczniczym Filsuvez oszacowano na podstawie ceny opakowania leku Filsuvez 1x23,4 g zaczerpniętej z bazy EURIPID.

Na podstawie schematu dawkowania opisanego w Charakterystyce produktu leczniczego Filsuvez utrudnione jest oszacowanie zużycia leku w przeliczeniu na pacjenta. Żel należy nakładać na powierzchnię rany tak, żeby uzyskać grubość około 1 mm.

Należy zwrócić uwagę, że powierzchnia ran u pacjentów z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka charakteryzuje się dużą zmiennością. Maksymalna całkowita powierzchnia ran leczonych w badaniach klinicznych wynosiła 5 300 cm², z medianą całkowitej powierzchni rany wynoszącą 735 cm². Tym samym jeden pacjent może wymagać zastosowania jednorazowo nawet 530 cm³ żelu.

Dawkowanie jest zatem określone za pomocą jednostek objętości (centymetrach sześciennych) podczas gdy informacje o zawartości opakowania są wyrażone w jednostkach masy (gramach). Nie odnaleziono informacji na temat gęstości żelu (g/cm³).

Zgodnie z informacją z Charakterystyki produktu leczniczego Filsuvez mediana dziennego zakresu ekspozycji w badaniu klinicznym wynosiła 10 gramów na dobę. Nie jest oczywiste, czy dane te reprezentują zużycie wynikające z podania na wszystkie rany czy z podania tylko na obserwowaną jedną ranę u pacjenta.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia wyznaczono roczny koszt stosowania leku Filsuvez, przy założeniu że pacjent zużywa dziennie 10 g żelu.

Należy także zwrócić uwagę, że zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Filsuvez, każda tuba żelu jest jednorazowego użytku a niewykorzystane resztki produktu trzeba wyrzucić. W związku z tym przyjęto, że przeciętnie pacjent zużywa dwie tubki 9,4g.

7.2.2. Wyniki

Tabela 13. Roczny koszt stosowania żelu Filsuvez

Koszt żelu w przeliczeniu na miligram	Zużycie na dobę	Koszt żelu na dobę	Koszt roczny
60,82 PLN	38,8	2359,77 PLN	861 907,54 PLN

7.2.3. Podsumowanie

Biorąc pod uwagę zidentyfikowane ograniczenia w związku z dawkowaniem i niepewność dotyczącą zużycia leku w badaniu klinicznym oszacowano roczny koszt leku przy założeniu, że chory zużywa dwie tuby o zawartości 9,4 g na dobę. Przeciętny roczny koszt w przeliczeniu na pacjenta wynosi 862 tys. PLN. Należy zwrócić uwagę, że wynik ten jest związany ze znaczną niepewnością wynikającą z częstości zmiany opatrunków (od 1 do 4 dni) oraz ze zróżnicowania powierzchni ran.

7.3. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Założenia

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia dowodów klinicznych analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Filsuvez we wskazaniu leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 24.02.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania.

W wyniku zastosowania powyższej strategii wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje. Na podstawie selekcji tytułów i abstraktów, wszystkie publikacje wykluczono ze względu niewłaściwą interwencję (1 abstrakt) lub metodykę (3 abstrakty).

W wyniku przeglądu systematycznego w bazie MEDLINE nie odnaleziono publikacji i artykułów spełniających kryteria włączenia.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Filsuvez we wskazaniu leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2023 Anglia https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10654	Leczenie ran związanych z postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka	w trakcie	Opracowanie w trakcie, przewidywana data publikacji wyników: 8 listopada 2023 r.
All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2022 Walia https://awttc.nhs.wales/assessing-medicines/medicine-recommendations/oleogel-s10-filsuvez/	leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych	odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny z uwagi na prowadzoną ocenę przez NICE.
Haute Autorité de Santé HAS 2023 Francja	postać dystroficzna pęcherzowego oddzielania się naskórka (EB)	pozytywna warunkowa	Opinia pozytywna dotycząca refundacji wyłącznie w leczeniu płytkich ran związanych z recesywną

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3394096/fr/filsuvez-extrait-sec-raffine-d-ecorce-de-bouleau-epidermolyse-bulleuse-dystrophique			<p>dystroficzną postacią <i>epidermolysis bullosa</i> (EB) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy.</p> <p>Opinia negatywna dla finansowania w innych wskazaniach poza powyższym.</p>
<p>Gemeinsame Bundesausschuss</p> <p>G-BA 2023</p> <p>Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/876/#beschluesse</p>	<p>leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych</p>	<p>pozytywna</p>	<p>Opinia pozytywna w określonym wskazaniu z zaznaczeniem, że korzyści zdrowotne ze stosowania tej technologii są niewielkie.</p>

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne: francuską HAS i niemiecką G-BA. Odnaleziono także informacje o trwającej ocenie prowadzonej przez brytyjski NICE oraz o odstąpieniu od oceny przez AWMSG 2022 z powodu prowadzenia oceny przez NICE.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Biorąc pod uwagę zidentyfikowane ograniczenia w związku z dawkowaniem i niepewność dotyczącą zużycia leku w badaniu klinicznym oszacowano roczny koszt leku przy założeniu, że chory używa dwie tuby o zawartości 9,4 g na dobę. Przeciętny roczny koszt w przeliczeniu na pacjenta wynosi **862 tys. PLN**. Należy zwrócić uwagę, że wynik ten jest związany ze znaczną niepewnością wynikającą z częstości zmiany opatrunków (od 1 do 4 dni) oraz ze zróżnicowania powierzchni ran.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Wysokie ryzyko błędu przy ocenie przez badacza całkowitego zamknięcia docelowej rany do 45 dnia 90-dniowej fazy badania (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- Brak dostępności pełnych danych z badania otwartego BEB-13; EASE,

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Do badania rejestracyjnego włączano pacjentów z 49 ośrodków z 26 krajów (w tym europejskich). Zdecydowaną większość stanowili pacjenci rasy białej. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów rasy czarnej lub azjatyckiej.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Nie zidentyfikowano dodatkowych danych

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Zidentyfikowano liczne ograniczenia związane z dawkowaniem leku (różna częstość zmiany opatrunków, zróżnicowanie powierzchni ran), co w znaczny sposób przekłada się na model ekonomiczny.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia dowodów klinicznych analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące niepewności wnioskowania:

- Wyniki przedstawione w badaniu rejestracyjnym były raportowane w okresie obserwacji 45 i 90 dni, podczas gdy terapia EB jest długotrwała i zróżnicowana,
- Poprawa w zakresie zamknięcia ran EB spada po 45 dniach obserwacji, a wynik dla głównego drugorzędowego punktu końcowego tj. odsetka pacjentów z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w D90±7 na podstawie oceny klinicznej przeprowadzonej przez badacza do dnia 90±7 jest nieistotny statystycznie,
- wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa PL Filsuvez nie były jeszcze dostępne (otwarte badanie BEB 13; EASE).

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielenia się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielenia się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych.

Szczegółowe warunki stosowania:

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Monitorowanie

- Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- całkowite zamknięcie docelowej rany EB,
- zmniejszenie częstości występowania zakażeń ran,
- zmiana w rozwoju rany w stosunku do wartości początkowej (DBP D0),
- zmiana w występowaniu świądu w stosunku do wartości początkowej (DBP D0).

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- zamknięcie docelowej rany EB do 45 dnia leczenia,
- zmniejszenie częstości występowania zakażenia rany między wartością wyjściową, o czym świadczą działania niepożądane i (lub) stosowanie miejscowych i (lub) ogólnoustrojowych antybiotyków,
- zmiana w rozwoju rany w stosunku do wartości początkowej (DBP D0), potwierdzona oceną kliniczną (ocena skóry z wyjątkiem regionu odbytowo-płciowego) wskaźnika aktywności choroby EB i bliznowacenia (EBDASI),
- zmiana w występowaniu świądu w stosunku do wartości początkowej (DBP D0) przy użyciu "skali świądu" u pacjentów w wieku ≥ 4 lat i do 13 lat oraz "skali świądu Leuven" u pacjentów w wieku ≥ 14 lat przed zmianą opatrunku na ranę,
- zwiększenie jakości życia pacjentów z EB.

10. PIŚMIENNICTWO

Tabela 15. Wykaz piśmiennictwa

Badania pierwotne	
Kern i in. 2023	Kern, J.S., Sprecher, E., Fernandez, M.F., Schauer, F., Bodemer, C., Cunningham, T., Löwe, S., Davis, C., Sumeray, M., Bruckner, A. and Murrell, D.F. (2023). Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study. <i>British Journal of Dermatology</i> , [online] 188(1), pp.12–21.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2019	Chan, J.M., Weisman, A., King, A., Maksowski, S., Shotwell, C., Bailie, C., Weaver, H., Bodan, R., Guerrero, E., Zmazek, M. and Khuu, P. (2019). Occupational therapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> , 14(1). Dostęp online: https://doi.org/10.1186/s13023-019-1059-8 .
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2023	Birch bark extract for treating skin wounds associated with dystrophic and junctional epidermolysis bullosa [ID1505], Guidance, NICE. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10654
All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2022	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. (n.d.). oleogel S10 (Filsuvez®). Dostęp online: https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/oleogel-s10-filsuvez/
Haute Autorité de Santé HAS 2023	Haute Autorité de Santé. (n.d.). FILSUIVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau), Epidermolyse bulleuse dystrophique. Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3394096/fr/filsuvez-extrait-sec-raffine-d-ecorce-de-bouleau-epidermolyse-bulleuse-dystrophique
Gemeinsame Bundesausschuss G-BA 2023	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Birkenrindenextrakt (Wundbehandlung bei Epidermolysis bullosa (ab 6 Monaten), Gemeinsamer Bundesausschuss. Dostęp online: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/876/#beschluesse
Pozostałe publikacje	
Pfendner, E.G. 2018	Pfendner EG, Lucky AW. Junctional Epidermolysis Bullosa. 2008 Feb 22 [updated 2018 Dec 20]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. <i>GeneReviews</i> ®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301304. Dostęp online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1304/
EMA Filsuvez - ChPL	EMA (2022). Filsuvez: Product Information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_pl.pdf
EMA Filsuvez Assessment report	EMA (2022). Filsuvez: International non-proprietary name: birch bark extract Procedure No. EMEA/H/C/005035/0000 Dostęp online: Filsuvez, common name-birch bark extract (europa.eu)
Protocol Number: NCT03068780	Double Blind, Randomised, Vehicle Controlled, Phase III, Efficacy and Safety Study With 24-month Open-label Follow up of Oleogel-S10 in Patients With Inherited Epidermolysis Bullosa Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03068780
Orphanet (2014)	Epidermolysis bullosa. Orpha number: ORPHA 11387. Dostęp online: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11387

WYKAZ TABEL

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Tabela 2. Wagi niesprawności

- Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z EB
Tabela 4. Odnalezione i włączone do analizy wytyczne kliniczne
Tabela 5. Zestawienie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych
Tabela 6. Substancje lecznicze badane w populacjach pacjentów z Epidermolysis Bullosa
Tabela 7. Kryteria włączenia publikacji do analizy
Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego
Tabela 9. Ocena jakości badania BEB-13; EASE
Tabela 10. Podsumowanie wyników pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu
Tabela 11. Podsumowanie AE występujących u pacjentów w badaniu BEB-13;EASE (Kern i in. 2023)
Tabela 12. Działania niepożądane (ChPL Filsuvez)
Tabela 13. Roczny koszt stosowania żelu Filsuvez
Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Filsuvez
Tabela 15. Wykaz piśmiennictwa
Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 20.02.2023)
Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE via PubMed (data wyszukiwania 20.02.2023)
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane (data wyszukiwania 20.02.2023)
Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE (data wyszukiwania 24.02.2023)
Tabela 20. Wyniki strategii wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE (data wyszukiwania 24.02.2023)
Tabela 21. Zestawienie wcześniejszych ocen Agencji we wskazaniu nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka
Tabela 22. Wyciąg z obwieszczenia w zakresie produktów leczniczych we wskazaniu epidermolysis bullosa

WYKAZ WYKRESÓW

- Wykres 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019
Wykres 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019
Wykres 3. Analiza podgrup pierwszorzędowych punktu końcowego skuteczności
Wykres 4. Skumulowana częstość pierwszego docelowego zamknięcia rany obliczona przy użyciu metody
Wykres 5. Ból odnotowany przed założeniem opatrunku na ranę
Wykres 6. Zadowolenie/niezadowolenie pacjentów z leczenia oceniane za pomocą Kwestionariusza
Wykres 7. Zadowolenie/niezadowolenie pacjentów z leczenia oceniane za pomocą Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia dla Leków (TSQM) u pacjentów w wieku ≥ 14 lat (pełny zestaw analiz)

11. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik nr 1 Strategia wyszukiwania

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 20.02.2023)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Betulas.af.	1
#2	birch.af.	16641
#3	birchs.af.	27
#4	betula.af.	2762
#5	Oleogel-S10.af.	25
#6	Filsuvez.af.	2
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	17450
#8	(Betulas or birch or birchs or betula or Oleogel-S10 or Filsuvez).ab,kf,kw,ti.	8526
#9	Epidermolysis Bullosa.af.	10152

#10	Acantholysis Bullosa.af.	3
#11	9 or 10	10153
#12	(Epidermolysis Bullosa or Acantholysis Bullosa).ab,kf,kw,ti.	8214
#13	8 and 12	22

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE *via* PubMed (data wyszukiwania 20.02.2023)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Betulas[Title/Abstract] - Schema: all	0
#2	Betulas[Title/Abstract]	0
#3	Birch [Title/Abstract]	5289
#4	Birchs [Title/Abstract]	1
#5	Betula [Title/Abstract]	2295
#6	FILSUVEZ [Title/Abstract] - Schema: all	0
#7	Oleogel-S10[Title/Abstract]	11
#8	Betulas[Title/Abstract] OR birch[Title/Abstract] OR birchs[Title/Abstract] OR betula[Title/Abstract] OR FILSUVEZ[Title/Abstract] OR Oleogel-S10[Title/Abstract]	6328
#9	Epidermolysis Bullosa[Title/Abstract]	6063
#10	Acantholysis Bullosa[Title/Abstract]	2
#11	Epidermolysis Bullosa[Title/Abstract] OR Acantholysis Bullosa[Title/Abstract]	6065
#12	Betulas[Title/Abstract] OR birch[Title/Abstract] OR birchs[Title/Abstract] OR betula[Title/Abstract] OR FILSUVEZ[Title/Abstract] OR Oleogel-S10[Title/Abstract] AND Epidermolysis Bullosa[Title/Abstract] OR Acantholysis Bullosa[Title/Abstract]	10

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane (data wyszukiwania 20.02.2023)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Betulas	3
#2	birch	1371
#3	betula	148
#4	birchs	0
#5	Oleogel-S10	31
#6	Filsuvez	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1396
#8	Epidermolysis Bullosa	207

#9	Acantholysis Bullosa	82
#10	#8 OR #9	207
#11	#7 AND #10	13

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE (data wyszukiwania 24.02.2023)

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	pacjenci z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) w wieku 6 miesięcy i starsi	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	ekstraktu z gatunków <i>Betula pendula</i> Roth, <i>Betula pubescens</i> Ehrh., a także mieszańców obu gatunków, kory (odpowiedn k 0,5-1,0 g kory brzozywej), w tym triterpeny, obliczonych jako suma betuliny, kwasu betulinowego, erytrodiolu, lupeolu i kwasu oleanolowego	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	dowolny	niezgodny z tym wskazaną w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	bez ograniczeń	
Typ badań	Analizy ekonomiczne, analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności i analizy minimalizacji kosztów	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

Tabela 20. Wyniki strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (data wyszukiwania 24.02.2023)

L.p.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	"cost effectiveness"[All Fields] OR "cost utility"[All Fields] OR "economic analysis"[All Fields] OR "economic evaluation"[All Fields] OR "pharmacoeconomic"[All Fields] OR "ICER"[All Fields] OR "ICUR"[All Fields] OR "Markov model"[All Fields] OR "budget impact"[All Fields] OR "QALY"[All Fields] OR "cost benefit"[All Fields] OR "cost analysis"[All Fields] OR "cost consequence"[All Fields] OR "economic assessment"[All Fields]	203 670
#2	wound or ulcer or epidermolysis or acantholysis or bullosa	1680321
#3	Betulas OR birch OR birchs OR betula OR Filsuvez or "Oleogel-S10"	13105
#4	#1 AND #2 AND #3	4

Załącznik nr 2 Zestawienie wcześniejszych ocen Agencji we wskazaniu nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka

Tabela 21. Zestawienie wcześniejszych ocen Agencji we wskazaniu nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka

Opinia Rady Przejrzystości nr 231/2018 z dnia 3 września 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołka á 50 ml, we wskazaniu: nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD-10: L12.3), pod warunkiem, że oceniany lek jest najtańszym, dostępnym w
---	---

<p>publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab) we wskazaniu: nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD-10: L12.3)</p>	<p>Polsce, preparatem rytuksymabu. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, najtańszego produktu leczniczego zawierającego rytuksymab w ocenianym wskazaniu</p> <p>Uzasadnienie: Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (EBA) jest ciężką chorobą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym. Jest to choroba zbliżona do pemfigoidu. Charakteryzuje się powstawaniem pęcherzy na skórze i niekiedy błonach śluzowych. Zmiany umiejscawiają się głównie w okolicach narażonych na urazy mechaniczne i ustępują z pozostawieniem blizn i prosaków. W przeciwieństwie do pemfigoidu, może występować u dzieci. Może towarzyszyć chłoniakom, szpiczakowi, chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz różnym schorzeniom układowym. Można wyróżnić kilka odmian EBA: odmiana mechaniczna, odmiana typu pemfigoidu pęcherzowego, odmiana typu pemfigoidu błon śluzowych, choroba Brunstinga-Perry'ego, odmiana dziecięca. Brak podjęcia terapii skutkuje oddzielaniem się naskórka na dużych powierzchniach skóry i może grozić zgonem.</p>
<p>Opinia nr 36/2018 z dnia 5 września 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych omawianej technologii. W toku analizy klinicznej, w ramach predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu, nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości, odnoszących się do wnioskowanej technologii medycznej. Do analizy włączono jednak opisy 4 serii przypadków oraz 12 pojedynczych przypadków stosowania rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu. W powyższych opisach odnotowano 8 przypadków całkowitej remisji choroby oraz 5 przypadków częściowej remisji. Analiza bezpieczeństwa została oparta o Charakterystykę Produktu Leczniczego Mabthera, w której wskazano, że najpoważniejszymi i najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami są reakcje związane z wlewem dożylnym leku. Ponadto spośród innych poważnych działań niepożądanych, najczęściej odnotowywano infekcje oraz zdarzenia sercowonaczyniowe. Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną, która w odniesieniu do wnioskowanego wskazania wskazuje na leczenie rytuksymabem, w drugiej linii leczenia. Warto mieć jednak na uwadze, że rekomendacja oparta została na dowodach naukowych niskiej jakości.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 192/2013 z dnia 16 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła w ramach importu docelowego.</p> <p>Uzasadnienie: Disulone (dapson) jest lekiem stosowanym od wielu lat w wielu schorzeniach między innymi w leczeniu trądu, chorób skóry, w których pośredniczą neutrofile, chorób autoimmunologicznych, a także w profilaktyce zakażeń oportunistycznych. Dostępne dowody naukowe dotyczące stosowania dapsonu we wnioskowanych wskazaniach są w większości przypadków niskiej lub umiarkowanej jakości. Dapson jest także lekiem obarczonym dosyć wysokim ryzykiem występowania działań niepożądanych. Jednakże wieloletnie doświadczenie kliniczne związane z jego stosowaniem we wnioskowanych wskazaniach a także opinie klinicystów zawarte w poglądowych publikacjach naukowych wskazują, że środek ten stanowi ważne uzupełnienie dostępnych leków i powinien być objęty refundacją. Równocześnie Rada zwraca uwagę, że wskazanie do stosowania dapsonu „zakażenie wirusem HIV” powinno zostać zmodyfikowane na „leczenie i profilaktyka zakażeń oportunistycznych związanych z infekcją wirusem HIV”</p>
<p>Rekomendacja nr 122/2013 z dnia 16 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson), tabletki a 100 mg, we wskazaniach: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson), tabletki a 100 mg, we wskazaniach: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że wieloletnie doświadczenie kliniczne związane z stosowaniem dapsonu we wnioskowanych wskazaniach, a także opinie ekspertów klinicznych zawarte w poglądowych publikacjach naukowych wskazują, że środek ten stanowi ważne uzupełnienie dostępnych leków. Disulone (dapson) jest lekiem stosowanym od wielu lat w wielu schorzeniach między innymi w leczeniu trądu, chorób skóry, w których pośredniczą neutrofile, chorób autoimmunologicznych, a także w profilaktyce zakażeń oportunistycznych, w tym towarzyszących zakażeniu wirusem HIV. Dapson jest także lekiem obarczonym dosyć wysokim ryzykiem występowania działań niepożądanych, jednak prawidłowa kontrola leczenia pozwala unknąć tych najcięższych, zaś korzyści ze stosowania leku przewyższają ewentualne ryzyko. Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości sugeruje, aby brzmienie wskazania do stosowania dapsonu „zakażenie wirusem HIV” zostało zmodyfikowane na „leczenie i profilaktyka</p>

zakażeń oportunistycznych związanych z infekcją wirusem HIV”, co będzie zgodne z intencją stosowania leku w tym wskazaniu.

Załącznik nr 3 Informacje z obwieszczenia w zakresie produktów leczniczych we wskazaniu *epidermolysis bullosa*

Tabela 22. Wyciąg z obwieszczenia w zakresie produktów leczniczych we wskazaniu *epidermolysis bullosa*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
Emplastry alginatosa et hydrofibrice	Medisorb A 10x10 cm, opatrunek alginianowy, 100 cm ²	1 szt.	220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne	6,45	6,77	9,40	9,26
Emplastry alginatosa et hydrofibrice	Medisorb A 10x10 cm, opatrunek alginianowy, 100 cm ²	1 szt.	220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne	6,45	6,77	9,40	9,26
Emplastry alginatosa et hydrofibrice	Sorbalgon 10x10 cm, jałowy opatrunek z alginianów wapnia, 100 cm ²	1 szt.	220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne	7,45	7,82	10,45	9,26
Emplastry alginatosa et hydrofibrice	Sorbalgon 10x20 cm, jałowy opatrunek z alginianów wapnia, 200 cm ²	1 szt.	220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne	14,77	15,51	19,85	18,52
Emplastry alginatosa et hydrofibrice	Sorbalgon 5x5 cm, jałowy opatrunek z alginianów wapnia, 25 cm ²	1 szt.	220.1, Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennne	3,00	3,15	3,86	2,32
Emplastry antimicrobiotica	Acticoat Flex 3 10x10 cm, opatrunek o rozmiarach 10cm x 10cm pokryty nanokrystalicznym srebrem, 100 cm ²	1 szt.	220.13, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające nanokrystaliczne srebro	14,33	15,05	18,69	12,23
Emplastry antimicrobiotica	Acticoat Flex 3 10x20 cm, opatrunek o rozmiarach 10cm x 20cm pokryty nanokrystalicznym srebrem, 200 cm ²	1 szt.	220.13, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające nanokrystaliczne srebro	24,30	25,52	31,21	24,45
Emplastry antimicrobiotica	Acticoat Flex 3 20x40 cm, opatrunek o rozmiarach 20cm x 40cm pokryty nanokrystalicznym srebrem, 800 cm ²	1 szt.	220.13, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające nanokrystaliczne srebro	81,00	85,05	97,80	97,80

Emplastry antimicrobiotyczne	Allevyn Ag Adhesive 10x10 cm, opatrunek specjalistyczny - pianka poliuretanowa o rozmiarze 10cm x 10cm zawierająca sulfadiazynę srebra, 100 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	11,39	11,96	15,81	14,05
Emplastry antimicrobiotyczne	Allevyn Ag Adhesive 12,5x12,5 cm, pianka poliuretanowa o rozmiarze 12,5cm x 12,5cm zawierająca sulfadiazynę srebra, 156.25 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	16,22	17,03	22,20	21,95
Emplastry antimicrobiotyczne	Allevyn Ag Adhesive 7,5x7,5 cm, opatrunek specjalistyczny - pianka poliuretanowa o rozmiarze 7,5cm x 7,5cm zawierająca sulfadiazynę srebra, 56.25 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	7,45	7,82	10,30	7,90
Emplastry antimicrobiotyczne	Allevyn Ag Heel 10,5x13,5 cm, opatrunek specjalistyczny - pianka poliuretanowa o rozmiarze 10,5 cm x 13,5 cm zawierająca sulfadiazynę srebra, 141.75 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	21,57	22,65	27,48	19,92
Emplastry antimicrobiotyczne	Allevyn Ag Non Adhesive, opatrunek o rozmiarach 10cm x 10cm zawierający sulfadiazynę srebra, nie posiadający warstwy adhezyjnej, 100 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	11,29	11,85	15,70	14,05
Emplastry antimicrobiotyczne	Allevyn Ag Non Adhesive 15x15 cm, opatrunek o rozmiarach 15cm x 15cm zawierający sulfadiazynę srebra, 225 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	29,16	30,62	37,09	31,61
Emplastry antimicrobiotyczne	Allevyn Ag Non Adhesive 20x20 cm, opatrunek o rozmiarach 20cm x 20cm zawierający sulfadiazynę srebra, 400 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	44,76	47,00	56,20	56,20
Emplastry antimicrobiotyczne	Allevyn Ag Sacrum 17x17 cm, opatrunek specjalistyczny - pianka poliuretanowa na okolicę krzyżową o rozmiarze 17cm x 17cm zawierająca sulfadiazynę, 289 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	32,40	34,02	41,61	40,60

Emplastry antimicrobiotica	Allevyn Ag Sacrum 22x22 cm, opatrunek specjalistyczny - pianka poliuretanowa na okolicę krzyżową o rozmiarze 22cm x 22cm zawierająca sulfadiazynę, 484 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	50,76	53,30	63,49	63,49
Emplastry antimicrobiotica	Aquacel Ag Foam nieprzylepny opatrunek piankowy w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 10x10 cm, opatrunek, 100 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	18,90	19,85	23,62	15,11
Emplastry antimicrobiotica	Aquacel Ag Foam nieprzylepny opatrunek piankowy w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 15x15 cm, opatrunek, 225 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	41,90	44,00	50,33	34,00
Emplastry antimicrobiotica	Aquacel Ag Foam nieprzylepny opatrunek piankowy w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 15x20 cm, opatrunek, 300 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	56,05	58,85	66,45	45,33
Emplastry antimicrobiotica	Aquacel Ag Foam nieprzylepny opatrunek piankowy w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 20x20 cm, opatrunek, 400 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	74,41	78,13	87,17	60,44
Emplastry antimicrobiotica	Aquacel Ag Foam przylepny opatrunek piankowy w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 10x10 cm, opatrunek, 100 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	18,90	19,85	23,62	15,11
Emplastry antimicrobiotica	Aquacel Ag Foam przylepny opatrunek piankowy w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 12,5x12,5 cm, opatrunek, 156.25 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	29,05	30,50	35,54	23,61
Emplastry antimicrobiotica	Aquacel Ag Foam przylepny opatrunek piankowy w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 17,5x17,5 cm, opatrunek, 306.25 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	56,70	59,54	67,25	46,27
Emplastry antimicrobiotica	Aquacel Ag Foam przylepny opatrunek piankowy w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 19,8x14 cm, opatrunek, 277.2 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	51,41	53,98	61,19	41,88

Emplastry antimicrobiotica	Aquacel Ag Foam przylepny opatrunek piankowy w technologii hydrofibr z dodatkiem srebra 20x16,9 cm, opatrunek, 338 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	63,18	66,34	74,59	51,07
Emplastry antimicrobiotica	Aquacel Ag Foam przylepny opatrunek piankowy w technologii hydrofibr z dodatkiem srebra 21x21 cm, opatrunek, 441 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	82,08	86,18	95,68	66,64
Emplastry antimicrobiotica	Aquacel Ag Foam przylepny opatrunek piankowy w technologii hydrofibr z dodatkiem srebra 25x30 cm, opatrunek, 750 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	141,48	148,55	161,30	113,33
Emplastry antimicrobiotica	Atrauman Ag 10x10 cm, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 100 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	10,80	11,34	15,11	15,11
Emplastry antimicrobiotica	Atrauman Ag 10x20 cm, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 200 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	21,60	22,68	28,58	28,58
Emplastry antimicrobiotica	Atrauman Ag 5x5 cm, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 25 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	3,89	4,08	5,22	3,78
Emplastry antimicrobiotica	Biatain Ag Non Adhesive 10x20 cm, nieprzylepny opatrunek piankowy ze srebrem, 200 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	24,89	26,13	32,16	28,10
Emplastry antimicrobiotica	Biatain Ag Non Adhesive 15x15 cm, opatrunek piankowy ze srebrem, nieprzylepny, 225 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	29,16	30,62	37,09	31,61
Emplastry antimicrobiotica	Biatain Ag Non Adhesive 20x20 cm, nieprzylepny opatrunek piankowy ze srebrem, 400 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	49,93	52,43	61,63	56,20
Emplastry antimicrobiotica	Medisorb Silver 10x10 cm, samoprzylepny opatrunek chłonny ze srebrem, jałowy, 100 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	11,21	11,77	15,62	14,05

Emplastry antimicrobiotica	Medisorb Silver 10x20 cm, samoprzylepny opatrunek chłonny ze srebrem, jałowy, 200 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	21,60	22,68	28,71	28,10
Emplastry antimicrobiotica	Medisorb Silver PAD 10x10 cm, opatrunek chłonny ze srebrem, jałowy, 100 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	11,21	11,77	15,62	14,05
Emplastry antimicrobiotica	Medisorb Silver PAD 10x20 cm, opatrunek chłonny ze srebrem, jałowy, 200 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	21,60	22,68	28,71	28,10
Emplastry antimicrobiotica	Mepilex Ag 10x21 cm, opatrunek, 210 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	24,84	26,08	32,28	29,51
Emplastry antimicrobiotica	Mepilex Ag 12,5x12,5 cm, opatrunek, 156.25 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	19,00	19,95	25,12	21,95
Emplastry antimicrobiotica	Mepilex Ag 17,5x17,5 cm, opatrunek, 306.25 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	36,23	38,04	45,94	43,03
Emplastry antimicrobiotica	Mepilex Ag 6x8,5 cm, opatrunek, 51 cm ²	1 szt.	220.10, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany	6,24	6,55	8,84	7,17
Emplastry antimicrobiotica	UrgoTul Ag/Silver 15x20 cm, opatrunek na rany, 300 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	49,14	51,60	59,20	45,33
Emplastry collagenosa	Aquacel AG+ Extra wzmocniony opatrunek w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 10x10 cm, opatrunek, 100 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	17,50	18,38	22,15	15,11

Emplastry collagenosa	Aquacel AG+ Extra wzmocniony opatrunek w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 15x15 cm, opatrunek, 225 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	39,27	41,23	47,56	34,00
Emplastry collagenosa	Aquacel AG+ Extra wzmocniony opatrunek w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 20x30 cm, opatrunek, 600 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	106,92	112,27	123,57	90,66
Emplastry collagenosa	Aquacel AG+ Extra wzmocniony opatrunek w technologii hydrofiber z dodatkiem srebra 5x5 cm, opatrunek, 25 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	4,54	4,77	5,91	3,78
Emplastry collagenosa	Fibracol Plus 10,2x11,1 cm, opatrunek, 113.22 cm ²	1 szt.	220.9, Opatrunki kolagenowe	61,02	64,07	70,60	31,23
Emplastry collagenosa	Fibracol Plus 10,2x22,2 cm, opatrunek, 226.44 cm ²	1 szt.	220.9, Opatrunki kolagenowe	116,10	121,91	131,78	62,46
Emplastry collagenosa	HydroClean plus 10x10 cm, opatrunek hydroaktywny z mechanizmem płuczaco-absorpcyjnym i substancją antybakteryjną, 100 cm ²	1 szt.	220.9, Opatrunki kolagenowe	55,67	58,45	64,51	27,58
Emplastry collagenosa	HydroClean plus 7,5x7,5 cm, opatrunek hydroaktywny z mechanizmem płuczaco-absorpcyjnym i substancją antybakteryjną, 56.25 cm ²	1 szt.	220.9, Opatrunki kolagenowe	31,32	32,89	37,06	15,52
Emplastry collagenosa	HydroClean plus cavity 7,5x7,5 cm, opatrunek hydroaktywny z mechanizmem płuczaco-absorpcyjnym i substancją antybakteryjną, 56.25 cm ²	1 szt.	220.9, Opatrunki kolagenowe	31,32	32,89	37,06	15,52
Emplastry collagenosa	Intrasite Conformable 10x10 cm, opatrunek hydrożelowy, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	9,50	9,98	13,44	11,97
Emplastry collagenosa	Intrasite Conformable 10x20 cm, opatrunek hydrożelowy, 200 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	19,01	19,96	25,41	23,94
Emplastry collagenosa	Intrasite Conformable 10x40 cm, opatrunek hydrożelowy, 400 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	38,02	39,92	48,34	47,88

Emplastry collagenosa	Mepilex Border Ag 12,5x12,5 cm, opatrunek, 156.25 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	28,19	29,60	34,64	23,61
Emplastry collagenosa	Mepilex Border Ag 17,5x17,5 cm, opatrunek, 306.25 cm ²	1 szt.	220.14, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany	55,13	57,89	65,60	46,27
Emplastry conlativi	Clean WND 15x20 cm, opatrunek specjalistyczny, 300 cm ²	1 szt.	220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami	15,07	15,82	20,52	20,52
Emplastry conlativi	HydroTac 10x10 cm, jałowy opatrunek hydropolimerowy, 100 cm ²	1 szt.	220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami	8,16	8,57	10,68	7,25
Emplastry conlativi	HydroTac 10x20 cm, jałowy opatrunek hydropolimerowy, 200 cm ²	1 szt.	220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami	17,28	18,14	21,77	14,50
Emplastry conlativi	HydroTac 15x15 cm, jałowy opatrunek hydropolimerowy, 225 cm ²	1 szt.	220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami	19,20	20,16	24,06	16,32
Emplastry conlativi	HydroTac 20x20 cm, jałowy opatrunek hydropolimerowy, 400 cm ²	1 szt.	220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami	29,68	31,16	36,86	29,00
Emplastry conlativi	HydroTac comfort 12,5x12,5 cm, jałowy opatrunek hydropolimerowy, 156.25 cm ²	1 szt.	220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami	7,93	8,33	11,33	11,33
Emplastry conlativi	HydroTac comfort 15x15 cm, jałowy opatrunek hydropolimerowy, 225 cm ²	1 szt.	220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami	11,86	12,45	16,35	16,32
Emplastry conlativi	HydroTac comfort 20x20 cm, jałowy opatrunek hydropolimerowy, 400 cm ²	1 szt.	220.3, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami	20,29	21,30	27,00	27,00
Emplastry hydrocolloidosa	Bordered Granuflex - obramowany opatrunek hydrokoloidowy 10x10 cm, opatrunek, 100 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	6,16	6,47	8,48	6,72
Emplastry hydrocolloidosa	Bordered Granuflex - obramowany opatrunek hydrokoloidowy 15x15 cm, opatrunek, 225 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	11,29	11,85	15,62	15,11

Emplastr hydrocolloidosa	Granuflex - opatrunek hydrokoloidowy 10x10 cm, opatrunek hydrokoloidowy, 100 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	4,99	5,24	7,25	6,72
Emplastr hydrocolloidosa	Granuflex - opatrunek hydrokoloidowy 15x15 cm, opatrunek hydrokoloidowy, 225 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	10,80	11,34	15,11	15,11
Emplastr hydrocolloidosa	Granuflex - opatrunek hydrokoloidowy 15x20 cm, opatrunek hydrokoloidowy, 300 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	14,96	15,71	20,23	20,15
Emplastr hydrocolloidosa	Granuflex - opatrunek hydrokoloidowy 20x20 cm, opatrunek hydrokoloidowy, 400 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	19,66	20,64	26,16	26,16
Emplastr hydrocolloidosa	Granuflex Extra Thin - opatrunek hydrokoloidowy 10x10 cm, opatrunek hydrokoloidowy, cienki, sterylne, 100 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	4,91	5,16	7,17	6,72
Emplastr hydrocolloidosa	Granuflex Extra Thin - opatrunek hydrokoloidowy 15x15 cm, opatrunek hydrokoloidowy, cienki, sterylne, 225 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	10,98	11,53	15,30	15,11
Emplastr hydrocolloidosa	Granuflex Extra Thin - opatrunek hydrokoloidowy 7,5x7,5 cm, opatrunek hydrokoloidowy, cienki, sterylne, 56.25 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	2,80	2,94	4,08	3,78
Emplastr hydrocolloidosa	Hydrocoll 10x10 cm, jałowy opatrunek hydrokoloidowy, 100 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	7,40	7,77	9,78	6,72
Emplastr hydrocolloidosa	Hydrocoll 15x15 cm, jałowy opatrunek hydrokoloidowy, 225 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	19,22	20,18	23,96	15,11
Emplastr hydrocolloidosa	Hydrocoll 20x20 cm, jałowy opatrunek hydrokoloidowy, 400 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	31,10	32,66	38,18	26,86
Emplastr hydrocolloidosa	Hydrocoll thin 10x10 cm, jałowy opatrunek hydrokoloidowy, 100 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	6,35	6,67	8,68	6,72
Emplastr hydrocolloidosa	Hydrocoll thin 15x15 cm, jałowy opatrunek hydrokoloidowy, 225 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	11,58	12,16	15,93	15,11

Emplastry hydrocolloidosa	Medisorb H 10x10 cm, opatrunek hydrokoloidowy, 100 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	4,75	4,99	7,00	6,72
Emplastry hydrocolloidosa	Medisorb H 15x15 cm, opatrunek hydrokoloidowy, 225 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	10,79	11,33	15,10	15,10
Emplastry hydrocolloidosa	Medisorb H 20x20 cm, opatrunek hydrokoloidowy, 400 cm ²	1 szt.	220.2, Opatrunki hydrokoloidowe	18,68	19,61	25,13	25,13
Emplastry hydrocolloidosa	Purilon Gel, opatrunek hydrożelowy, 15 g	15 g	220.12, Opatrunki w postaci żelu	8,59	9,02	10,57	4,54
Emplastry hydropolymerosa	Aqua-Gel 10x12 cm, opatrunek hydrożelowy, 120 cm ²	1 szt.	220.5, Opatrunki hydrożelowe	5,81	6,10	8,39	7,80
Emplastry hydropolymerosa	Aqua-Gel 12x12 cm, opatrunek hydrożelowy, 144 cm ²	1 szt.	220.5, Opatrunki hydrożelowe	6,89	7,23	9,88	9,36
Emplastry hydropolymerosa	Aqua-Gel 12x24 cm, opatrunek hydrożelowy, 288 cm ²	1 szt.	220.5, Opatrunki hydrożelowe	13,66	14,34	18,71	18,71
Emplastry hydropolymerosa	Aqua-Gel 6x12 cm, opatrunek hydrożelowy, 72 cm ²	1 szt.	220.5, Opatrunki hydrożelowe	4,08	4,28	5,71	4,68
Emplastry hydropolymerosa	Aspirox, opatrunek w żelu, 250 ml	1 szt.	220.12, Opatrunki w postaci żelu	60,48	63,50	74,46	74,46
Emplastry hydropolymerosa	Intrasite Gel, sterylny, czysty amorficznie hydrożel składający się ze zmodyfikowanego polimeru karboksymetylo celulozy, gl kolu, 15 g	1 szt.	220.12, Opatrunki w postaci żelu	7,88	8,27	9,82	4,54
Emplastry hydropolymerosa	Microdacyn 60 Hydrogel, żel, 120 g	1 szt.	220.12, Opatrunki w postaci żelu	38,07	39,97	47,12	36,29
Emplastry hydropolymerosa	Microdacyn 60 Hydrogel, żel, 250 g	1 szt.	220.12, Opatrunki w postaci żelu	61,56	64,64	75,60	75,60
Emplastry microfibrillum cellulosae	Adaptic 12,7x22,9 cm, opatrunek, 290.83 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	27,49	28,86	35,66	34,81
Emplastry microfibrillum cellulosae	Adaptic 7,6x40,6 cm, opatrunek, 308.56 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	29,16	30,62	37,69	36,93
Emplastry microfibrillum cellulosae	Allewyn Gentle Border 10x10 cm, opatrunek piankowy z warstwą adhezyjną zawierającą silikon, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	6,80	7,14	10,60	10,60

Emplatri microfibrinum cellulosae	Allevyn Gentle Border 10x20 cm, opatrunek piankowy z warstwą adhezyjną zawierającą silikon, 200 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	14,04	14,74	20,19	20,19
Emplatri microfibrinum cellulosae	Allevyn Gentle Border 12,5x12,5 cm, opatrunek piankowy z warstwą adhezyjną zawierającą silikon, 156.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	10,69	11,22	15,80	15,80
Emplatri microfibrinum cellulosae	Allevyn Gentle Border 17,5x17,5 cm, opatrunek piankowy z warstwą adhezyjną zawierającą silikon, 306.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	21,49	22,56	29,59	29,59
Emplatri microfibrinum cellulosae	Allevyn Gentle Border 7,5x7,5 cm, opatrunek piankowy z warstwą adhezyjną zawierającą silikon, 56.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	4,16	4,37	6,54	6,54
Emplatri microfibrinum cellulosae	Allevyn Gentle Border Heel 23x23,2 cm, opatrunek piankowy z warstwą adhezyjną zawierającą silikon, 471 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	33,48	35,15	44,30	44,30
Emplatri microfibrinum cellulosae	Allevyn Gentle Border Lite 10x10 cm, opatrunek piankowy z warstwą adhezyjną zawierającą silikon, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	6,80	7,14	10,60	10,60
Emplatri microfibrinum cellulosae	Allevyn Gentle Border Lite 15x15 cm, opatrunek piankowy z warstwą adhezyjną zawierającą silikon, 225 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	16,20	17,01	22,84	22,84
Emplatri microfibrinum cellulosae	Allevyn Gentle Border Lite 8x8 cm, opatrunek piankowy z warstwą adhezyjną zawierającą silikon, 64 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	4,63	4,86	7,25	7,25
Emplatri microfibrinum cellulosae	Allevyn Gentle Border Lite Oval 15,2x13,1 cm, opatrunek piankowy z warstwą adhezyjną zawierającą silikon, 156 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	11,23	11,79	16,37	16,37
Emplatri microfibrinum cellulosae	Allevyn Gentle Border Multisite 17,1x17,9 cm, opatrunek piankowy z warstwą adhezyjną zawierającą silikon, 225 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	15,66	16,44	22,27	22,27

Emplastrum microfibricum cellulosae	Allevyn Life 10,3x10,3 cm, opatrunek specjalistyczny - samoprzylepny, złożony, hydrokomórkowy opatrunek piankowy z żelem silikonowym o rozmiarze 10,3cm x 10,3cm, 93 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	9,61	10,09	13,34	11,13
Emplastrum microfibricum cellulosae	Allevyn Life 12,9x12,9 cm, opatrunek specjalistyczny - samoprzylepny, złożony, hydrokomórkowy opatrunek piankowy z żelem silikonowym o rozmiarze 12,9cm x 12,9cm, 146 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	14,69	15,42	19,80	17,48
Emplastrum microfibricum cellulosae	Allevyn Life 15,4x15,4 cm, opatrunek specjalistyczny - samoprzylepny, złożony, hydrokomórkowy opatrunek piankowy z żelem silikonowym o rozmiarze 15,4cm x 15,4cm, 211 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	20,52	21,55	27,17	25,26
Emplastrum microfibricum cellulosae	Aquacel Extra opatrunek w technologii hydrofiber z dodatkiem włókien wzmacniających 10x10 cm, opatrunek, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	10,69	11,22	14,68	11,97
Emplastrum microfibricum cellulosae	Aquacel Extra opatrunek w technologii hydrofiber z dodatkiem włókien wzmacniających 15x15 cm, opatrunek, 225 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	24,05	25,25	31,08	26,93
Emplastrum microfibricum cellulosae	Aquacel Extra opatrunek w technologii hydrofiber z dodatkiem włókien wzmacniających 5x5 cm, opatrunek, 25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	3,28	3,44	4,44	2,99
Emplastrum microfibricum cellulosae	Aquacel Foam 10x10 cm, nieprzylepny opatrunek piankowy w Technologii Hydrof ber, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	10,10	10,61	14,07	11,97
Emplastrum microfibricum cellulosae	Aquacel Foam 10x10 cm, przylepny opatrunek piankowy w Technologii Hydrof ber, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	10,10	10,61	14,07	11,97
Emplastrum microfibricum cellulosae	Aquacel Foam 12,5x12,5 cm, przylepny opatrunek piankowy w Technologii Hydrofiber, 156.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	15,77	16,56	21,14	18,70

Emplatri microfibrinum cellulosa	Aquacel Foam 14x19,8 cm, przylepny opatrunek piankowy w Technologii Hydrofiber, 277.2 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	27,98	29,38	35,98	33,18
Emplatri microfibrinum cellulosa	Aquacel Foam 15x15 cm, nieprzylepny opatrunek piankowy w Technologii Hydrof ber, 225 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	22,72	23,86	29,69	26,93
Emplatri microfibrinum cellulosa	Aquacel Foam 15x20 cm, nieprzylepny opatrunek piankowy w Technologii Hydrof ber, 300 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	30,29	31,80	38,74	35,91
Emplatri microfibrinum cellulosa	Aquacel Foam 16,9x20 cm, przylepny opatrunek piankowy w Technologii Hydrof ber, 338 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	34,13	35,84	43,35	40,46
Emplatri microfibrinum cellulosa	Aquacel Foam 17,5x17,5 cm, przylepny opatrunek piankowy w Technologii Hydrofiber, 306.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	30,92	32,47	39,49	36,66
Emplatri microfibrinum cellulosa	Aquacel Foam 20x20 cm, nieprzylepny opatrunek piankowy w Technologii Hydrof ber, 400 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	40,14	42,15	50,57	47,88
Emplatri microfibrinum cellulosa	Aquacel Foam 21x21 cm, przylepny opatrunek piankowy w Technologii Hydrof ber, 441 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	44,53	46,76	55,61	52,79
Emplatri microfibrinum cellulosa	Aquacel Foam 25x30 cm, przylepny opatrunek piankowy w Technologii Hydrof ber, 750 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	75,73	79,52	91,42	89,78
Emplatri microfibrinum cellulosa	Biatain Non Adhesive 10x10 cm, nieprzylepny opatrunek piankowy, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	11,19	11,75	15,21	11,97
Emplatri microfibrinum cellulosa	Biatain Non Adhesive 15x15 cm, nieprzylepny opatrunek piankowy, 225 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	24,12	25,33	31,16	26,93
Emplatri microfibrinum cellulosa	Foam Lite Convatec opatrunek piankowy z silikonową warstwą kontaktową, przylepny 10x10 cm, opatrunek, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	8,82	9,26	12,72	11,97

Emplastry microfibrillum cellulosae	Foam Lite Convatec opatrunek piankowy z silikonową warstwą kontaktową, przylepny 15x15 cm, opatrunek, 225 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	19,85	20,84	26,67	26,67
Emplastry microfibrillum cellulosae	Foam Lite Convatec opatrunek piankowy z silikonową warstwą kontaktową, przylepny 5,5x12 cm, opatrunek, 66 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	5,83	6,12	8,57	7,90
Emplastry microfibrillum cellulosae	Foam Lite Convatec opatrunek piankowy z silikonową warstwą kontaktową, przylepny 8x8 cm, opatrunek, 64 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	5,65	5,93	8,32	7,66
Emplastry microfibrillum cellulosae	Inadine 5x5 cm, opatrunek, 25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	3,67	3,85	4,83	2,99
Emplastry microfibrillum cellulosae	Inadine 9,5x9,5 cm, opatrunek, 90.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	9,26	9,72	12,89	10,80
Emplastry microfibrillum cellulosae	Kliniderm Foam Border Silicone 10x10 cm, opatrunek, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	9,40	9,87	13,33	11,97
Emplastry microfibrillum cellulosae	Kliniderm Foam Border Silicone 15x15 cm, opatrunek, 225 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	21,15	22,21	28,03	26,93
Emplastry microfibrillum cellulosae	Kliniderm Foam Border Silicone 15x20 cm, opatrunek, 300 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	28,19	29,60	36,54	35,91
Emplastry microfibrillum cellulosae	Kliniderm Foam Border Silicone Heel 20x20,8 cm, opatrunek, 416 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	39,09	41,04	49,64	49,64
Emplastry microfibrillum cellulosae	Kliniderm Foam Border Silicone Sacrum 22,5x22,5 cm, opatrunek, 506.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	47,56	49,94	59,44	59,44
Emplastry microfibrillum cellulosae	Kliniderm Foam PHMB 10x10 cm, opatrunek, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	9,40	9,87	13,33	11,97
Emplastry microfibrillum cellulosae	Kliniderm Foam PHMB 15x15 cm, opatrunek, 225 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	21,15	22,21	28,03	26,93
Emplastry microfibrillum cellulosae	Kliniderm Foam PHMB 20x20 cm, opatrunek, 400 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	37,58	39,46	47,88	47,88

Emplastry microfibrillum cellulosa	Kliniderm Foam Silicone 10x10 cm, opatrunek, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	9,40	9,87	13,33	11,97
Emplastry microfibrillum cellulosa	Kliniderm Foam Silicone 15x15 cm, opatrunek, 225 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	21,15	22,21	28,03	26,93
Emplastry microfibrillum cellulosa	Kliniderm Foam Silicone 20x20 cm, opatrunek, 400 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	37,58	39,46	47,88	47,88
Emplastry microfibrillum cellulosa	Kliniderm Foam Silicone Heel 10x17,5 cm, opatrunek, 175 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	16,45	17,27	22,22	20,95
Emplastry microfibrillum cellulosa	Kliniderm Lite Foam Silicone 10x10 cm, opatrunek, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	9,40	9,87	13,33	11,97
Emplastry microfibrillum cellulosa	Kliniderm Lite Foam Silicone 15x15 cm, opatrunek, 225 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	21,15	22,21	28,03	26,93
Emplastry microfibrillum cellulosa	Kliniderm Lite Foam Silicone 20x50 cm, opatrunek, 1000 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	93,96	98,66	112,09	112,09
Emplastry microfibrillum cellulosa	Kliniderm Lite Foam Silicone 6x8,5 cm, opatrunek, 51 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	4,80	5,04	7,05	6,10
Emplastry microfibrillum cellulosa	Kliniderm Lite Foam Silicone Border 10x10 cm, opatrunek, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	9,40	9,87	13,33	11,97
Emplastry microfibrillum cellulosa	Kliniderm Lite Foam Silicone Border 15x15 cm, opatrunek, 225 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	21,15	22,21	28,03	26,93
Emplastry microfibrillum cellulosa	Kliniderm Lite Foam Silicone Border 7,5x7,5 cm, opatrunek, 56.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	5,28	5,54	7,71	6,73
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepilex 10x21 cm, opatrunek, 210 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	21,11	22,17	27,78	25,14
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepilex 12,5x12,5 cm, opatrunek, 156.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	16,96	17,81	22,39	18,70
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepilex 17,5x17,5 cm, opatrunek, 306.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	32,18	33,79	40,82	36,66
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepilex 20x50 cm, opatrunek, 1000 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	105,08	110,33	123,76	119,70

Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepilex Border Flex Lite 10x10 cm, opatrunek, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	9,40	9,87	13,33	11,97
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepilex Border Flex Lite 15x15 cm, opatrunek, 225 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	21,14	22,20	28,03	26,93
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepilex Border Flex Lite 7,5x7,5 cm, opatrunek, 56.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	5,28	5,54	7,71	6,73
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepilex EM 12,5x12,5 cm, opatrunek, 156.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	16,96	17,81	22,39	18,70
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepilex EM 17,5x17,5 cm, opatrunek, 306.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	29,11	30,57	37,60	36,66
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepilex EM 7,5x8,5 cm, opatrunek, 63.75 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	7,61	7,99	10,38	7,63
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepilex Talon 13X21 cm, opatrunek, 273 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	21,98	23,08	29,62	29,62
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepilex Transfer 15x20 cm, opatrunek jałowy, 300 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	43,20	45,36	52,30	35,91
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mepitel 7,5x10 cm, opatrunek jałowy, 75 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	8,59	9,02	11,74	8,98
Emplastry microfibrillum cellulosa	Mextra Superabsorbent 10x10 cm, opatrunek specjalistyczny, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	8,64	9,07	12,53	11,97
Emplastry microfibrillum cellulosa	UrgoTul 10x12 cm, opatrunek na rany, 120 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	11,40	11,97	15,84	14,36
Emplastry microfibrillum cellulosa	UrgoTul 15x20 cm, opatrunek na rany, 300 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	28,62	30,05	36,99	35,91
Emplastry microfibrillum cellulosa	UrgoTul 20x30 cm, opatrunek na rany, 600 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	57,24	60,10	70,52	70,52
Emplastry microfibrillum cellulosa	UrgoTul Absorb 15x20 cm, opatrunek na rany, 300 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	28,51	29,94	36,88	35,91
Emplastry microfibrillum cellulosa	Zetuvit Plus 10x10 cm, opatrunek z superabsorbentem, 100 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	9,50	9,98	13,44	11,97

Emplatri microfibrinum cellulosa	Zetuvit Plus 10x20 cm, opatunek z superabsorbentem, 200 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	19,01	19,96	25,41	23,94
Emplatri microfibrinum cellulosa	Zetuvit Plus 20x40 cm, opatunek z superabsorbentem, 800 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	76,03	79,83	92,22	92,22
Emplatri microfibrinum cellulosa	Zetuvit Plus Silicone 10x20 cm, opatunek z superabsorbentem i silikonową warstwą kontaktową, 200 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	19,00	19,95	25,40	23,94
Emplatri microfibrinum cellulosa	Zetuvit Plus Silicone 12,5x12,5 cm, opatunek z superabsorbentem i silikonową warstwą kontaktową, 156.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	14,84	15,58	20,16	18,70
Emplatri microfibrinum cellulosa	Zetuvit Plus Silicone 20x25 cm, opatunek z superabsorbentem i silikonową warstwą kontaktową, 500 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	47,50	49,88	59,32	59,32
Emplatri microfibrinum cellulosa	Zetuvit Plus Silicone Border 12,5x12,5 cm, samoprzylepny opatunek z superabsorbentem i silikonową warstwą kontaktową, 156.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	14,84	15,58	20,16	18,70
Emplatri microfibrinum cellulosa	Zetuvit Plus Silicone Border 17,5x17,5 cm, samoprzylepny opatunek z superabsorbentem i silikonową warstwą kontaktową, 306.25 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	29,08	30,53	37,56	36,66
Emplatri microfibrinum cellulosa	Zetuvit Plus Silicone Border 20x25 cm, samoprzylepny opatunek z superabsorbentem i silikonową warstwą kontaktową, 500 cm ²	1 szt.	220.6, Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany	47,50	49,88	59,32	59,32
Emplatri polyurethanum spumatum	Allevyn Adhesive 12,5x12,5 cm, opatunek specjalistyczny - samoprzylepny, nawilżająca pianka poliuretanowa o rozmiarze 12,5cm x 12,5cm, 156.25 cm ²	1 szt.	220.4, Opatrunki poliuretanowe	7,08	7,43	8,58	3,26

Emplastry polyurethanum spumatum	Allevyn Adhesive 17,5x17,5 cm, opatrunek specjalistyczny - samoprzylepny, nawilżająca pianka poliuretanowa o rozmiarze 17,5cm x 17,5cm, 306.25 cm ²	1 szt.	220.4, Opatrunki poliuretanowe	13,89	14,58	16,77	6,39
Emplastry polyurethanum spumatum	Allevyn Adhesive 22,5x22,5 cm, opatrunek specjalistyczny - samoprzylepny, nawilżająca pianka poliuretanowa o rozmiarze 22,5cm x 22,5cm, 506.25 cm ²	1 szt.	220.4, Opatrunki poliuretanowe	21,92	23,02	26,30	10,56
Emplastry polyurethanum spumatum	Allevyn Heel 10,5x13,5 cm, opatrunek specjalistyczny - pianka poliuretanowa o rozmiarze 10,5cm x 13,5cm kształt przystosowany do założenia na piętę, 141.75 cm ²	1 szt.	220.4, Opatrunki poliuretanowe	7,57	7,95	9,00	2,96
Emplastry polyurethanum spumatum	Allevyn Non Adhesive 10x10 cm, opatrunek poliuretanowy, 100 cm ²	1 szt.	220.4, Opatrunki poliuretanowe	4,32	4,54	5,27	2,09
Emplastry polyurethanum spumatum	Allevyn Non Adhesive 10x20 cm, opatrunek poliuretanowy, 200 cm ²	1 szt.	220.4, Opatrunki poliuretanowe	8,10	8,51	9,98	4,17
Emplastry polyurethanum spumatum	Allevyn Non Adhesive 20x20 cm, opatrunek poliuretanowy, 400 cm ²	1 szt.	220.4, Opatrunki poliuretanowe	17,28	18,14	20,85	8,34
Emplastry polyurethanum spumatum	Allevyn Sacrum 22x22 cm, opatrunek specjalistyczny - pianka poliuretanowa na okolicę krzyżową o rozmiarze 22cm x 22cm, 484 cm ²	1 szt.	220.4, Opatrunki poliuretanowe	21,17	22,23	25,40	10,09
Emplastry polyurethanum spumatum	CoFlex TLC Calamine Lite 10x550 cm, opatrunek, 5500 cm ²	1 szt.	220.4, Opatrunki poliuretanowe	96,31	101,13	114,69	114,69
Emplastry polyurethanum spumatum	CoFlex TLC Calamine Lite 7,62x550 cm, opatrunek, 4191 cm ²	1 szt.	220.4, Opatrunki poliuretanowe	73,40	77,07	89,28	87,39
Emplastry polyurethanum spumatum	CoFlex TLC Zinc Lite 10x550 cm, opatrunek, 5500 cm ²	1 szt.	220.4, Opatrunki poliuretanowe	96,31	101,13	114,69	114,69
Emplastry polyurethanum spumatum	CoFlex TLC Zinc Lite 7,62x550 cm, opatrunek, 4191 cm ²	1 szt.	220.4, Opatrunki poliuretanowe	73,40	77,07	89,28	87,39

Opatrunki hydrożelowe oraz hydrożelowe złożone	Granugel - żel hydrokolidowy, żel, 15 g	15 g (tuba)	220.12, Opatrunki w postaci żelu	7,88	8,27	9,82	4,54
--	---	-------------	----------------------------------	------	------	------	------