



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Vyjuvek (beremagene geperpavec)
we wskazaniu:**

**do stosowania w leczeniu ran u pacjentów
z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się
naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*,
DEB) z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1
kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.5

Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
B-VEC	beremagene geperpavec
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COL7	kolagen typu VII (ang. <i>collagen VII</i>)
COL7A1	gen łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII
DDEB	dominujące pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ang. <i>dominant dystrophic epidermolysis bullosa</i>)
DEB	pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ang. <i>dystrophic epidermolysis bullosa</i>)
DEBRA	<i>Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association</i>
EB	pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ang. <i>epidermolysis bullosa</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERN	<i>European Reference Network</i>
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FLACC-R	ang. <i>Face Legs Activity Cry and Consolability-Revised</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HSV-1	wirus opryszczki pospolitej typu 1 (ang. <i>herpes simplex virus</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
JEB	graniczne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ang. <i>junctional epidermolysis bullosa</i>)
KE	Komisja Europejska
KK	Konsultant Krajowy
KW	Konsultant Wojewódzki
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OLE	otwarte przedłużenie badania (ang. <i>open-label extension</i>)
PFU	jednostki tworzące łysinkę (ang. <i>plaque forming unit</i>)
PRO	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTLR	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran
RDEB	recesywne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ang. <i>recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i>)
RCT	randomizowane badanie kontrolowane (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)

SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SCC	rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów.....	3
Spis treści	5
Podsumowanie.....	7
1. Przedmiot analizy.....	8
1.1. Informacje podstawowe	8
1.2. Szczegółowe warunki stosowania	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka.....	9
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji.....	9
1.2.2.2. Monitorowanie	9
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy	10
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	11
2.1. Problem zdrowotny	11
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	12
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	12
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	13
3. Wielkość populacji docelowej.....	14
3.1. Szacowanie wielkości populacji.....	14
3.1.1. Opis metodyki.....	14
3.1.2. Wyniki oszacowań.....	15
3.2. Podsumowanie szacowania populacji	15
4. Dowody naukowe.....	16
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	16
4.2. Opis badań	17
4.2.1. Opis komparatora.....	18
4.2.2. Opis punktów końcowych.....	18
4.3. Kryteria populacji docelowej	19
4.4. Ocena jakości badań	19
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego	19
5. Ocena siły interwencji.....	20
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	20
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	21
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	22
5.4. Podsumowanie siły interwencji	23
6. Ocena wpływu na budżet	24
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	24

6.1.1.	Założenia	24
6.1.2.	Wyniki	24
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	24
6.2.1.	Założenia	24
6.2.2.	Wyniki	25
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	25
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	26
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	26
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	27
8.	Źródła.....	29
9.	Załączniki	30
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne	30
9.2.	Strategia wyszukiwania.....	31
9.3.	Diagram selekcji publikacji	33
9.4.	Kryteria populacji docelowej	35
9.5.	Ocena jakości badań	36
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	36
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	37

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce obejmują jedynie leczenie objawowe, m.in. opatrunki specjalistyczne.
- Biorąc pod uwagę powyższe, aktualnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia, która mogłaby stanowić alternatywę dla technologii ocenianej.

2. Siła interwencji

- Skuteczność (B-VEC vs placebo):
 - jakość życia:
 - pacjenci ≥ 6 lat (wg skali VAS): obserwowane zmiany w dolegliwościach bólowych były korzystne, jednak przy stosunkowo niewielkiej wielkości efektu; różnice średnich obliczonych metodą LS pomiędzy B-VEC a placebo dla wyników zmiany nasilenia bólu rany względem wartości wyjściowej były istotne statystycznie w 22. tyg., a nie osiągnęły istotności w tyg. 24. i 26.;
 - pacjenci < 6 lat (wg skali FLACC-R): nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy B-VEC a placebo;
 - całkowite wygojenie się rany:
 - po 6 miesiącach: 67,4% vs 21,6% ($p=0,002$);
 - po 3 miesiącach: 70,6% vs 19,7% ($p<0,001$);
 - trwałość odpowiedzi: 49,7% vs 7,1% ($p=0,002$).
- Bezpieczeństwo:
 - jakiegokolwiek AE odnotowano u ok. 63% pacjentów; najczęściej zaburzenia skórne (świąd, rumień, wysypka, SCC);
 - SAE odnotowano u 7% pacjentów;
 - nie odnotowano AE prowadzących do przerwania leczenia ani zgonów.

3. Jakość dowodów naukowych (badanie B-VEC-03)

- Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie (wg narzędzia RoB dla badań RCT).
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - nieliczna populacja (31 pacjentów);
 - krótki okres obserwacji – brak danych dotyczących długotrwałej skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia;
 - niepewność dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii u pacjentów poniżej 1 r.ż. (do badania rejestracyjnego nie włączono żadnego takiego pacjenta).

4. Wielkość populacji docelowej

- Szacowana populacja w pierwszym roku: 80 (70 – 100).
- Szacowana populacja w drugim roku: 90 (70 – 100).

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Vyjuvek, zawiesina i podłoże żelowe do sporządzania żelu, 5 × 10 ⁹ jednostek tworzących lysinkę (ang. <i>plaque forming unit</i> , PFU), 1 fiol. 1ml zawiesiny + 1 fiol. 1,5 ml żelu. Po zmieszaniu 1 ml zawiesiny z żelem produkt leczniczy Vyjuvek zawiera 5 × 10 ⁹ PFU w 2,5 ml. Możliwa do pobrania objętość wynosi 2,0 ml (4 × 10 ⁹ PFU). GTIN: brak															
Substancja czynna	beremagene geperpavec															
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Vyjuvek jest wskazany do stosowania w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (ang. <i>dystrophic epidermolysis bullosa</i> , DEB) z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia. ICD-10: Q81.2 ICD-11: EC32 ORPHA: 303															
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak															
Dawkowanie	Na rany, raz w tygodniu. Zalecana całkowita maksymalna dawka tygodniowa dla dzieci do 3. roku życia wynosi 1 ml (2 × 10⁹ PFU). Zalecana całkowita maksymalna dawka tygodniowa dla dzieci powyżej 3. roku życia, młodzieży i dorosłych wynosi 2 ml (4 × 10⁹ PFU). Poniższa tabela przedstawia dawkę referencyjną dla przybliżonej wielkości rany w przypadku dzieci, młodzieży i dorosłych. Tabela 1. Dawka według pola powierzchni rany <table><tr><th>Pole powierzchni rany (cm²)</th><th>Dawka (PFU)*</th><th>Objętość (ml)</th></tr><tr><td><20</td><td><4 x 10⁸</td><td><0,2</td></tr><tr><td>od 20 do <40</td><td>od 4 x 10⁸ do <8 x 10⁸</td><td>od 0,2 do <0,4</td></tr><tr><td>od 40 do 60</td><td>od 8 x 10⁸ do <1,2 x 10⁹</td><td>od 0,4 do <0,6</td></tr><tr><td>od 60 do <200</td><td>od 1,2 x 10⁹ do <4 x 10⁹</td><td>od 0,6 do <2</td></tr></table> * maksymalna dawka u dzieci poniżej 3. roku życia wynosi 1 ml (2 × 10⁹ PFU)	Pole powierzchni rany (cm²)	Dawka (PFU)*	Objętość (ml)	<20	<4 x 10 ⁸	<0,2	od 20 do <40	od 4 x 10 ⁸ do <8 x 10 ⁸	od 0,2 do <0,4	od 40 do 60	od 8 x 10 ⁸ do <1,2 x 10 ⁹	od 0,4 do <0,6	od 60 do <200	od 1,2 x 10 ⁹ do <4 x 10 ⁹	od 0,6 do <2
Pole powierzchni rany (cm²)	Dawka (PFU)*	Objętość (ml)														
<20	<4 x 10 ⁸	<0,2														
od 20 do <40	od 4 x 10 ⁸ do <8 x 10 ⁸	od 0,2 do <0,4														
od 40 do 60	od 8 x 10 ⁸ do <1,2 x 10 ⁹	od 0,4 do <0,6														
od 60 do <200	od 1,2 x 10 ⁹ do <4 x 10 ⁹	od 0,6 do <2														
Droga podania	Na skórę, w obrębie ran.															
Mechanizm działania	Beremagene geperpavec to terapia genowa oparta na zmodyfikowanym, niezdolnym do replikacji wirusie opryszczki pospolitej typu 1 (ang. <i>herpes simplex virus</i> , HSV-1) zawierającym gen COL7A1, a więc ukierunkowanym na podstawową genetyczną przyczynę dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka. Po wnikięciu beremagene geperpavec do komórek, genom wektora dostaje się do jądra, nie integrując się do genomu komórki gospodarza ani nie zmieniając w inny sposób jej DNA. Następnie inicjowana jest transkrypcja kodowanego ludzkiego genu COL7A1. Powstałe w ten sposób transkrypty pozwalają na wytwarzanie i wydzielanie przez komórkę białka COL7 w dojrzałej postaci. Cząsteczki COL7 samoistnie układają się w długie, cienkie wiązki, które tworzą włókna zakotwiczące. Włókna te łączą ze sobą naskórek i skórę właściwą oraz są niezbędne do utrzymania integralności skóry.															
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu ran i owrzodzeń, leki zablizniające. Kod ATC: D03AX16.															
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/18/2012 z dnia 28.02.2025.															
Warunki dopuszczenia do obrotu	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, lek Vyjuvek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update report</i> , PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.															
Data dopuszczenia do obrotu	23.04.2025; EU/1/25/1918/001															
Podmiot odpowiedzialny	Krystal Biotech Netherlands, B.V. Atrium Gebouw Strawinskylaan 3051, Amsterdam 1077 ZX Holandia															

Źródło: ChPL Vyjuvek https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyjuvek-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 23.07.2025], EPAR Vyjuvek https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyjuvek-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 23.07.2025].

Beremagene geperpavec to pierwsza terapia genowa stosowana w leczeniu ran u pacjentów z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka, wykorzystująca wirusa HSV-1 jako wektor do dostarczania normalnych kopii genu COL7A1 do skóry, umożliwiającą tym samym produkcję białka COL7 (kolagen VII). Aktualnie w Polsce, dla pacjentów z DEB, jedyną refundowaną opcję terapeutyczną stanowią różne rodzaje opatrunków dostępne w aptece na receptę.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: glicerol, sodu chlorek, disodu fosforan, potasu chlorek, dipotasu fosforan, hypromelozę, trometamol.
- Nie należy stosować produktu leczniczego Vyjuvek do ran z potwierdzonym lub podejrzanym rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC). Produkt leczniczy Vyjuvek może być nadal stosowany na inne rany u pacjentów, u których rozwinie się SCC.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vyjuvek w okresie ciąży.
- Nie wiadomo, czy beremagene geperpavec przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego Vyjuvek, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

- Potwierdzenie DEB na podstawie testów genetycznych, w tym mutacji w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1).
- Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.
- Badanie przedmiotowe z oceną całej skóry pod kątem występowania raka płaskonabłonkowego (SCC).

Komentarz analityków

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357)³ badania genetyczne w kompleksowej diagnostyce chorób spowodowanych genetycznie uwarunkowanymi defektami kolagenu i mutacjami w innych genach o podobnej funkcji są finansowane ze środków publicznych.

1.2.2.2. Monitorowanie

- Monitorowanie pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia po podaniu leczenia, a w razie konieczności włączenie odpowiedniego leczenia.
- Monitorowanie pod kątem występowania raka płaskonabłonkowego (SCC).
- Oczekuje się, że pacjenci wezmą udział w wielonarodowym badaniu nieinterwencyjnym oceniającym długoterminowe bezpieczeństwo stosowania beremagene geperpavec w warunkach rzeczywistych.

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357> [dostęp: 23.07.2025].

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Vyjuvek (beremagene geperpavec) jest wskazany do stosowania w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia.

Oceniana technologia stanowi terapię genową, opartą na zmodyfikowanym, niezdolnym do replikacji wirusie opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) zawierającym gen COL7A1. Po wnikięciu do komórek gospodarza inicjowana jest transkrypcja kodowanego ludzkiego genu COL7A1, umożliwiając tym samym produkcję białka COL7. Powstałe cząsteczki COL7 układają się w włókna zakotwiczące, które łącząc ze sobą naskórek i skórę właściwą wspomagają proces gojenia się ran.

Beremagene geperpavec to pierwsza terapia genowa stosowana w leczeniu ran u pacjentów z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Aktualnie w Polsce, dla pacjentów z DEB, jedyną refundowaną opcję terapeutyczną stanowią różne rodzaje opatrunków dostępne w aptece na receptę.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

2. 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.

2.1. Problem zdrowotny⁴

ICD-10: Q81.2

ICD-11: EC32

Kod ORPHA: 303

Dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) to poważna, ultraradka choroba genetyczna charakteryzująca się tworzeniem pęcherzy na skórze i błonach śluzowych. Schorzenie to spowodowane jest mutacjami w genie COL7A1, kodującym kolagen typu VII, i jest dziedziczone autosomalnie dominująco (ang. *dominant dystrophic epidermolysis bullosa*, DDEB) lub recesywnie (ang. *recessive dystrophic epidermolysis bullosa*, RDEB). Objawy pojawiają się często już od momentu narodzin i obejmują m.in. uszkodzenia skóry, oddzielanie naskórka od skóry właściwej (pęcherze) oraz bliznowacenie. Pęcherze i owrzodzenia występują nie tylko na skórze, ale także na błonach śluzowych (jama ustna, przełyk, odbyt, układ moczowo-płciowy oraz oczy).

W momencie nadania statusu choroby rzadkiej, DEB występowała u ok. 0,7 na 10 000 osób w Unii Europejskiej, co przekładało się na populację liczącą ok. 36 000 chorych.

DEB wiąże się z licznymi powikłaniami – aż 60% pacjentów ma rany obejmujące ponad 30% powierzchni ciała, co wiąże się z występowaniem bólu i świądu. Do częstych objawów należą m.in. niedokrwistość, dystrofia paznokci, infekcje, przykurcze mięśniowe, zwężenia przełyku, problemy z odżywianiem, zmiany okulistyczne czy próchnica zębów. U noworodków utrzymujące się pęcherze zwiększają ryzyko zgonu z powodu infekcji bakteryjnych. Wśród chorych, którzy przeżyli wczesne zakażenia, występuje wysoka częstość ciężkich powikłań, takich jak zahamowanie wzrostu, bliznowacenie rogówki prowadzące do ślepoty czy niewydolność nerek.

Rokowanie zależy od podtypu choroby. Pacjenci cierpiący na RDEB narażeni są na wysokie ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego skóry (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC) – ryzyko wystąpienia SCC u pacjentów z RDEB wynosi ok. 75%. RDEB cechuje się istotną śmiertelnością – blisko 10% pacjentów umiera przed 10. rokiem życia, niemal 40% przed ukończeniem 20 lat, a 72% nie dożywa 30. roku życia. Pacjenci z DDEB zazwyczaj osiągają normalną długość życia⁵, a zmiany nowotworowe pojawiają się u nich zazwyczaj w późniejszym wieku oraz cechują się mniejszą agresywnością.

Aktualnie choroba jest nieuleczalna – leczenie ma charakter wspomagający i ogranicza się głównie do opieki paliatywnej. Obecne postępowanie koncentruje się na zapobieganiu urazom i zakażeniom, pielęgnacji ran, leczeniu bólu oraz leczeniu występujących powikłań. Zaopatrzenie ran jest czasochłonne i wymaga codziennej zmiany opatrunków, co stanowi dla pacjentów duże obciążenie.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że w czerwcu 2022 roku w Unii Europejskiej zarejestrowano lek Filsuvez – preparat na bazie ekstraktu z kory brzozy do leczenia dystroficznego i złączeniowego pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *epidermolysis bullosa*, EB).

⁴ EPAR Vyjuvek https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyjuvek-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 23.07.2025].

⁵ <https://www.orpha.net/en/disease/detail/303?name=Dystrophic%20epidermolysis%20bullosa&mode=name> [dostęp: 29.07.2025].

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (<https://www.ptderm.com.pl/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Orphanet (<https://www.orpha.net/>);
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org/>).

Dodatkowo, przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych „*dystrophic epidermolysis bullosa*”, „*epidermolysis bullosa*”, „*dystrophic epidermolysis bullosa guidelines*”, „*epidermolysis bullosa guidelines*”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.07.2025 r., a zaktualizowano w dniu 3.02.2026 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Odnaleziono 2 rekomendacje zagraniczne (ERN 2021 i DEBRA 2017) dotyczące leczenia ran w przebiegu pęcherzowego oddzielania się naskórka. Z uwagi na fakt, iż aktualnie nie ma polskich wytycznych dotyczących leczenia DEB, przedstawiono kluczowe informacje z wytycznych PTLR 2020 dotyczące leczenia przewlekłych ran. Wszystkie odnalezione rekomendacje zostały opublikowane przed rejestracją ocenianej technologii Vyjuvek.

Według odnalezionych wytycznych, leczenie DEB opiera się na interdyscyplinarnym podejściu ukierunkowanym na optymalną pielęgnację ran, łagodzenie bólu i świądu oraz prewencję i kontrolę infekcji. Dobór opatrunków powinien uwzględniać ilość wysięku oraz obecność zakażenia. Rekomenduje się opatrunki atraumatyczne (DEBRA 2017; kategoria D4). Główne rodzaje stosowanych opatrunków obejmują m.in. nieprzywierające opatrunki z warstwą kontaktową, opatrunki piankowe, hydrożelowe czy alginianowe. W leczeniu ran zakażonych stosuje się dodatkowo preparaty zawierające srebro, poliheksanid lub miód medyczny. Postępowanie przeciwbólowe obejmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz opioidy, a w przypadku wystąpienia bólu neuropatycznego – amitrypylinę lub gabapentynę. Zaleca się także miejscowe środki znieczulające i techniki niefarmakologiczne, takie jak kąpiele solankowe (DEBRA 2017; kategoria C2+) czy techniki oddechowe. Dodatkowo, w leczeniu świądu wytyczne DEBRA 2017 zalecają m.in. talidomid (kategoria D3), emolienty oraz mentol w oleju.

Z uwagi na wysokie ryzyko raka płaskonabłonkowego skóry wytyczne zalecają regularne monitorowanie oraz biopsję podejrzanych obszarów (DEBRA 2017; kategoria D4).

Wnioski

Wszystkie odnalezione rekomendacje zostały opublikowane przed rejestracją ocenianej technologii. Aktualnie postępowanie w leczeniu DEB koncentruje się na łagodzeniu objawów choroby – optymalnej pielęgnacji występujących ran z zastosowaniem odpowiednich opatrunków oraz zapobieganiu infekcjom.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Vyjuvek i substancja czynna seremagene geperpavec nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - leczenie wspomagające i paliatywne (ochrona przed urazami i infekcjami, leczenie przeciwbólowe, pielęgnacja skóry, leczenie chirurgiczne w wybranych przypadkach);
 - ekstrakt kory brzozy;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:

- łagodzenie objawów choroby (stosowanie optymalnej pielęgnacji występujących ran z zastosowaniem odpowiednich opatrunków, zapobieganie infekcjom, postępowanie przeciwbólowe i przeciwświądowe);
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r.⁶ we wskazaniu: do stosowania w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia refundowane są:

- w refundacji aptecznej: opatrunki specjalistyczne w ramach wykazu leków refundowanych z listy A3 „Wyroby medyczne dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” – zgodnie z aktualnym obwieszczeniem, refundowanych jest 191 różnego rodzaju opatrunków z poziomem odpłatności „bezpłatny do limitu”;
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: brak.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (DEB) stanowi ciężką, ultrarazadką chorobę genetyczną spowodowaną mutacjami w genie COL7A1, kodującym kolagen typu VII. Schorzenie może być dziedziczone w sposób autosomalny dominujący (DDEB) lub recesywny (RDEB), przy czym postać recesywna wiąże się z cięższym przebiegiem klinicznym.

Objawy choroby manifestują się najczęściej od urodzenia i obejmują znaczne osłabienie integralności skóry i błon śluzowych, prowadząc do powstawania pęcherzy, owrzodzeń, bliznowacenia, a także licznych powikłań systemowych (m.in. niedokrwistość, infekcje, przykurcze, zwężenia przełyku, problemy żywieniowe, zmiany okulistyczne). U noworodków zmiany skórne znacząco zwiększają ryzyko zgonu w wyniku infekcji. Rokowanie zależy od podtypu choroby – pacjenci z DDEB zazwyczaj osiągają normalną długość życia, natomiast osoby z RDEB obarczone są wysokim ryzykiem zgonu, głównie w wyniku przerzutowego raka płaskonabłonkowego skóry, który rozwija się u ok. 75% chorych. Obecnie DEB pozostaje chorobą nieuleczalną.

Według odnalezionych wytycznych, aktualne postępowanie w leczeniu DEB koncentruje się na łagodzeniu objawów choroby – optymalnej pielęgnacji występujących ran z zastosowaniem odpowiednich opatrunków, zapobieganiu infekcjom a także minimalizacji bólu oraz świądu. Należy przy tym zaznaczyć, iż wszystkie odnalezione rekomendacje zostały opublikowane przed rejestracją ocenianej technologii.

Substancja czynna seremagene geperpavec nie była wcześniej oceniana przez Agencję.

Aktualnie w Polsce, dla pacjentów z DEB, refundowane są różne opatrunki specjalistyczne w ramach wykazu leków refundowanych z listy A3 „Wyroby medyczne dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

Biorąc pod uwagę powyższe, obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia w zakresie leczenia chorych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka, która mogłaby stanowić alternatywę dla ocenianej technologii.

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 3.02.2026].

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: Q81.2 w ostatnich 5 latach (Tabela 2).

Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD-10: Q81.2) w okresie 2020-2024 r.

Pacjenci (unikalne numery PESEL)		2020	2021	2022	2023	2024	2025*
Sprawozdano kod (główny lub współistniejący) ICD-10: Q81.2	< 18 lat	33	31	39	33	41	28
	≥ 18 lat	22	26	42	37	33	19
	Ogółem	55	57	81	70	74	47

*dotyczy danych sprawozdanych do 05.08.2025 r.
Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odciążenia: 2025-08-05).

Na podstawie sprawozdanych danych, za pomocą funkcji Arkusz prognozy programu Excel, dokonano ekstrapolacji w celu oszacowania liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: Q81.2 w następnych latach. Otrzymane wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 3).

Tabela 3. Oszacowana prognozowana liczba pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka na lata 2026-2027

Rok	2026	2027
Prognozowana liczba pacjentów (95% CI)	82 (67 – 97)	87 (71 – 102)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Dodatkowo, w tabeli poniżej (Tabela 4) przedstawiono stanowiska ekspertów klinicznych ujęte w Analizie Weryfikacyjnej Agencji do zlecenia 133/2024 dla leku Filsuvez⁷.

Tabela 4. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji chorych na dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Zapadalność	Źródło informacji
prof. Aleksandra Lesiak KW w dz. dermatologii i wenerologii	100	6	Rejestr IMiDz
prof. Irena Walecka-Herniczek KW w dz. dermatologii i wenerologii	100	6	Rejestr IMiDz
dr Katarzyna Wertheim-Tysarowska Instytut Matki i Dziecka (IMiDz)	95	2-3*	Khanna D., Bardhan A. 2024
prof. Witold Owczarek KK w dz. dermatologii i wenerologii	95	2-3*	Khanna D., Bardhan A. 2024

*dotyczy postaci dystroficznej oraz postaci granicznej pęcherzowego oddzielania się naskórka
Źródło: AWA Filsuvez [dostęp: 29.07.2025].

⁷ Analiza weryfikacyjna Agencji, Filsuvez (ekstrakt kory brzozywej) we wskazaniu leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/133/AWA/2024%2011%2005%20OT%20AWA%20Filsuvez%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 29.07.2025].

3.1.2. Wyniki oszacowań

Szacowana populacja w pierwszym roku (2026 r.): 80 (70 – 100; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w drugim roku (2027r.): 90 (70 – 100; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 80, a w drugim ok. 90 chorych. W ChPL nie umieszczono informacji na temat czasu trwania leczenia – biorąc jednak pod uwagę przewlekły charakter choroby można przyjąć, że pacjenci będą przyjmować ocenianą technologię w trybie ciągłym. W związku z powyższym, w przypadku objęcia refundacją leku Vyjuvek, należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Dodatkowo założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących beremagene geperpavec we wskazaniu: w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 30.07.2025 roku, a zaktualizowano w dniu 6.02.2026 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. 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 ograniczano 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 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	pacjenci z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	beremagene geperpavec	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

Do analizy włączono jedno randomizowane badanie pierwotne, porównujące beremagene geperpavec z placebo (B-VEC-03). Charakterystykę włączonego do przeglądu badania⁸, stanowiącego badanie rejestracyjne produktu leczniczego Vyjuvek, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
B-VEC-03 (GEM-3) (NCT04491604) <i>Guide 2022</i> Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Krystal Biotech, Inc.	Badanie: • III fazy; • randomizowane; • poczwórnie zaślepienie; • wieloośrodkowe (3 ośrodki w Stanach Zjednoczonych). Hipoteza: eksploracyjna. Testowano hipotezę zerową mówiącą o braku efektu terapeutycznego w zakresie gojenia się ran wobec hipotezy alternatywnej, zakładającej obecność efektu leczenia. Okres obserwacji: • 26-tygodniowa faza leczenia; • wizyta kontrolna: 30 dni od daty ostatniego podania badanego produktu.	Do badania włączono pacjentów z DEB z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1), w wieku 6 miesięcy lub starszych. Charakterystyka pacjentów: • średnia wieku: 17,2 lata (zakres: 1 – 44); podział na kategorie wiekowe: ◦ ≤12 lat: 32,3%; ◦ >12 i ≤ 18 lat: 29,0%; ◦ >18 lat: 38,7%; • płeć: 64,5% mężczyzn i 35,5% kobiet; • rasa biała: 64,5%; • genotyp: 3,2% DDEB i 96,8% RDEB; • wielkość ran: ◦ leczonych B-VEC: średnia 14,4 cm² (zakres: 2,3 – 57,3); ◦ leczonych placebo: średnia 15,6 cm² (zakres: 2,3 – 51,5). Liczba pacjentów: 31 U każdego uczestnika wybrano dwie porównywalne rany (główne rany docelowe), z których jedna została losowo przydzielona do leczenia B-VEC, a druga – do leczenia placebo.	Interwencja: beremagene geperpavec (B-VEC). Żel podawany raz w tygodniu na skórę. Całkowita maksymalna dawka tygodniowa została określona na podstawie kategorii wiekowej pacjentów: • od ≥6 miesięcy do <3 lat: 1,6 × 10⁹ PFU/tydzień; • od ≥3 lat do <6 lat: 2,4 × 10⁹ PFU/tydzień; • ≥6 lat: 3,2 × 10⁹ PFU/tydzień. Komparator: placebo. Nieaktywny żel do stosowania miejscowego, podawany raz w tygodniu.	Pierwszorzędowy: • całkowite wygojenie rany po 6 miesiącach, definiowane jako całkowite zamknięcie rany w 22. i 24. tygodniu lub w 24. i 26. tygodniu. Pozostałe (wybrane): • całkowite wygojenie rany po 3 miesiącach, definiowane jako całkowite zamknięcie rany w 8. i 10. tygodniu lub w 10. i 12. tygodniu; • trwałość odpowiedzi; • zmiana nasilenia bólu pierwotnej rany (wg wizualnej skali analogowej, ang. <i>Visual Analogue Scale</i>, VAS) u uczestników w wieku ≥ 6 lat w 22., 24. i 26. tygodniu podczas zmiany opatrunku; w przypadku dzieci w wieku <6 lat zastosowano skalę FLACC-R (ang. <i>Face Legs Activity Cry and Consolability-Revised</i>); • bezpieczeństwo (AE).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vyjuvek, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04491604?term=NCT04491604&rank=1> [dostęp: 31.07.2025].

⁸ Guide S.V. et al. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa, N Engl J Med 2022;387:2211-9.DOI: 10.1056/NEJMoa2206663.

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym komparator stanowiło placebo. Obecnie dostępne opcje terapeutyczne obejmują leczenie wspomagające, tj. zastosowanie odpowiednich opatrunków, zapobieganie infekcjom a także minimalizację bólu i świądu. Biorąc pod uwagę powyższe, aktualnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia w zakresie leczenia chorych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka, która mogłaby stanowić alternatywę dla technologii ocenianej.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie B-VEC-03:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: brak.
 - Jakości życia:
 - zmiana nasilenia bólu pierwotnej rany (według wizualnej skali analogowej, VAS) u uczestników w wieku ≥ 6 lat w 22., 24. i 26. tygodniu podczas zmiany opatrunku; skala o zakresie od 0 (brak bólu) do 10 (najsilniejszy możliwy ból) – ujemne wartości w zmianach w stosunku do wartości wyjściowej oznaczają poprawę w zakresie nasilenia bólu;
 - zmiana nasilenia bólu pierwotnej rany (według skali FLACC-R) u dzieci w wieku < 6 lat w 22., 24. i 26. tygodniu podczas zmiany opatrunku; dziecko oceniane jest w 5 kategoriach pomiarowych; zakres skali to od 0 (brak bólu) do 10 (najsilniejszy możliwy ból) – ujemne wartości w zmianach w stosunku do wartości wyjściowej oznaczają poprawę w zakresie nasilenia bólu⁹.
 - Wyleczenia: brak.
 - Zastępczych punktów końcowych:
 - całkowite wygojenie rany po 6 miesiącach, definiowane jako całkowite zamknięcie rany w 22. i 24. tygodniu lub w 24. i 26. tygodniu – punkt pierwszorzędowy;
 - całkowite wygojenie rany po 3 miesiącach, definiowane jako całkowite zamknięcie rany w 8. i 10. tygodniu lub w 10. i 12. tygodniu;
 - trwałość odpowiedzi, definiowana jako całkowite wygojenie rany potwierdzone podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt, odbywających się w odstępie 2 tygodni; trwałość oceniano na podstawie odsetka ran, które spełniły kryteria wygojenia zarówno po 3, jak i 6 miesiącach.
- Całkowite wygojenie rany zdefiniowano jako 100-procentowe zamknięcie się na całej powierzchni rany wybranej w punkcie wyjściowym, rozumiane jako reepitelializacja skóry bez zastosowania drenażu, co oceniano podczas dwóch kolejnych wizyt w odstępie dwóch tygodni.
- Bezpieczeństwa:
 - odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Komentarz analityków

FDA (Food and Drug Administration) w dokumencie pt. *Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations – Guidance for Industry*¹⁰ podkreśla, iż obecnie nie istnieją formalnie ustandaryzowane, jednoznacznie zalecane punkty końcowe dla badań klinicznych prowadzonych w epidermolysis bullosa. W dokumencie wskazano jednak potencjalnie istotne kategorie, które mogą stanowić podstawę doboru punktów końcowych, w tym: całkowite zamknięcie ran, czas do ich wygojenia oraz jakość procesu gojenia. FDA zaleca również włączenie patient-reported outcomes (PRO) jako istotnych uzupełniających wskaźników skuteczności. Biorąc pod uwagę powyższe, wybór punktów końcowych w badaniu B-VEC-03 wydaje się zasadny.

⁹ <https://media.starship.org.nz/rflacc/rflacc.pdf> [dostęp: 07.08.2025].

¹⁰ https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/epidermolysis-bullosa-developing-drugs-treatment-cutaneous-manifestations-guidance-industry?utm_source=chatgpt.com [dostęp: 04.08.2025].

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego B-VEC-03 oraz ChPL Vyjuvek przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są opisane nieco szerzej niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ujmują m.in. jednoczesną chemio- i immunoterapię, nadwrażliwość na znieczulenie miejscowe oraz przebyty przeszczep skóry w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. Kryteria wykluczenia w badaniu B-VEC-03 jak i w ChPL obejmują kobiety w ciąży i karmiące piersią, a także występowanie SCC w obszarze objętym leczeniem. Należy zaznaczyć, iż do badania kwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 6 miesięcy, natomiast wg ChPL, produkt leczniczy Vyjuvek może być stosowany u pacjentów od urodzenia.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego B-VEC-03 przedstawiono w załączniku 9.5.

Wnioski

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu B-VEC-03 oceniono jako niskie.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badanie stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- B-VEC-03 (badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, badanie RCT III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania beremagene geperpavec na rany pacjentów z DEB, z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1), w wieku co najmniej 6 miesięcy.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano innych badań z randomizacją, natomiast odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- publikacja Guide 2022, opisująca wyniki badania rejestracyjnego B-VEC-03;
- publikacja Marinkovich 2025, w której przedstawiono dane dotyczące długoterminowej skuteczności beremagene geperpavec u pacjentów z DEB;
- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu rejestracyjnym B-VEC-03 oceniono wg narzędzia RoB jako niskie.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej (Tabela 7) przedstawiono dane dla punktów końcowych głównego badania rejestracyjnego B-VEC-03.

Tabela 7. Zestawienie wyników skuteczności na podstawie badania rejestracyjnego B-VEC-03

Parametr	Beremagene geperpavec n=31	Placebo, n=31	Uwagi
Zmiana nasilenia bólu rany (wg VAS) u pacjentów ≥ 6 lat			
Średnia różnica LS (95% CI) w 22. tygodniu	-0,61 (-1,10; -0,13)		p=0,016
Średnia różnica LS (95% CI) w 24. tygodniu	-0,88 (-1,79; 0,03)		p=0,058
Średnia różnica LS (95% CI) w 26. tygodniu	-0,56 (-1,17; 0,05)		p=0,072
Zmiana nasilenia bólu rany (wg FLACC-R) u pacjentów < 6 lat			
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 22. tygodniu	-0,25	-1,00	
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 24. tygodniu	-1,25	-1,25	
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 26. tygodniu	-1,50	-1,50	
Całkowite wygojenie się rany po 6 miesiącach*	20,9 (67,4%)	6,7 (21,6%)	Różnica bezwzględna [%] (95% CI): 45,8 (23,6; 68,0) p=0,002
Całkowite wygojenie się rany po 3 miesiącach**	21,9 (70,6%)	6,1 (19,7%)	Różnica bezwzględna [%] (95% CI): 51,0 (29,3; 72,6) p<0,001
Trwałość odpowiedzi	15,4 (49,7%)	2,2 (7,1%)	Różnica bezwzględna [%] (95% CI): 42,6 (22,6; 62,6) p=0,002

LS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*)

* rany oceniano w 22. i 24. tyg. albo w 24. i 26. tyg.

** rany oceniano w 8. i 10. tyg. albo w 10. i 12. tyg.

Źródło: EPAR Vyjuvek.

Dodatkowo, przedstawiono wyniki przedłużonego, otwartego badania B-VEC-EX-02 (ang. *open-label extension*, OLE). W badaniu wzięło udział 47 pacjentów (24 kontynuujących leczenie po ukończeniu badania B-VEC-03 oraz 23 wcześniej nieleczonych), którzy otrzymywali B-VEC co tydzień, przez okres do 112 tygodni (mediana 81 tygodni). Głównym celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa terapii. W badaniu oceniano również satysfakcję z leczenia oraz jakość życia na podstawie wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO). Ponadto u 19 z 24 pacjentów

kontynuujących leczenie, przeprowadzono ocenę pierwotnej pary ran z badania B-VEC-03 w celu oceny trwałości efektu działania B-VEC (w 3., 6., 9., i 12. miesiącu OLE).

Wyniki zgłaszane przez pacjentów wskazywały na wysoki poziom satysfakcji z leczenia, jednak nie pozwalały na jednoznaczną ocenę wpływu terapii na jakość życia, m.in. z uwagi na niewielką liczbę uczestników z danymi nadającymi się do oceny (szczególnie w późniejszych punktach czasowych) oraz ogólną niewielką zmianą wyników. U pacjentów kontynuujących leczenie po ukończeniu badania B-VEC-03, wskaźniki wygojenia się ran utrzymywały się w trakcie OLE na podobnym poziomie i wynosiły kolejno: 89,5% na początku OLE, 84,2% w 3. miesiącu, 61,1% w 6. miesiącu, 82,4% w 9. miesiącu oraz 62,5% w 12. miesiącu¹¹.

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Poniżej (Tabela 8) przedstawiono i omówiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania technologii Vyjuvek na podstawie wyników badania I/II fazy KB103-001 oraz badania rejestracyjnego fazy III B-VEC-03. Łączna populacja badana liczyła 43 osoby – 12 z badania fazy I/II oraz 31 z badania fazy III.

Tabela 8. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa beremagene geperpavec (dane łączone: KB103-001 i B-VEC-03)

Parametr	N=43
Liczba pacjentów z co najmniej jednym:	n (%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> , AE)	27 (62,8)
AE związane z leczeniem	5 (11,6)
Poważne AE	2 (4,7)
Ciężkie AE (ang. <i>serious adverse event</i> , SAE)	3 (7,0)
SAE związane z leczeniem	0
AE prowadzące do wcześniejszego zakończenia leczenia	0
AE prowadzące do wcześniejszego zakończenia badania	0
Zgony	0
Najczęściej zgłaszane AE:	
Świąd	4 (9,3)
Rumień	3 (7,0)
Wysypka	3 (7,0)
Dreszcze	3 (7,0)
Rak płaskonabłonkowy	3 (7,0)

Źródło: EPAR Vyjuvek.

¹¹ Marinkovich M.P. et al., *Long-Term Safety and Tolerability of Beremagene Geperpavec-svdt (B-VEC) in an Open-Label Extension Study of Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa*, American Journal of Clinical Dermatology (2025) 26:623–635, <https://doi.org/10.1007/s40257-025-00942-y> [dostęp: 31.07.2025].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹², na dzień 03.02.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Vyjuvek.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹³ na dzień 03.02.2026 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vyjuvek. Zidentyfikowano 78 przypadków działań niepożądanych, z czego 11 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 0 zgonów). Najwięcej powikłań (>10 przypadków) dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (21);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (17);
- zakażeń i zakażeń (17);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (13).

W bazie EudraVigilance¹⁴ do dnia 03.02.2026 r. nie odnotowano przypadków działań niepożądanych związanych ze stosowaniem beremagene geperpavec.

W bazie VigiAccess¹⁵ prowadzonej przez WHO do dnia 03.02.2026 r. odnotowano 84 przypadki działań niepożądanych leku Vyjuvek. Najczęściej (>10 przypadków) dotyczyły one:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (24);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (21);
- zakażeń i infekcji pasożytniczych (17);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (14).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Nieliczna populacja – 31 pacjentów w badaniu rejestracyjnym oraz 47 pacjentów w badaniu OLE.
- Aktualnie brak danych dotyczących długotrwałej skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia. Ocenę procesu gojenia się ran przeprowadzono po 6 miesiącach w badaniu B-VEC-03 oraz po 12 miesiącach w badaniu OLE. Należy przy tym zaznaczyć, że w przypadku przedłużonego badania ocenę przeprowadzono jedynie u 19 pacjentów.
- W zakresie dostępnych danych brak możliwości wnioskowania na temat wpływu ocenianej technologii na przeżycie całkowite pacjentów.
- Rasa biała stanowiła ok. 64% całej populacji badania B-VEC-03 oraz ok. 68% populacji badania OLE.
- U 4 pacjentów (ok. 13%) badania B-VEC-03 zareportowano poważne odstępstwa od protokołu.
- Niepewność dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii u pacjentów poniżej 1 r.ż. (do badania rejestracyjnego nie włączono żadnego pacjenta < 1 r.ż., natomiast do badania OLE włączono jedynie dwóch takich pacjentów – w wieku 6 i 7 miesięcy).
- Zastosowanie różnicy średnich obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean Difference*, LSMD) do prezentacji wyników oceny jakości życia wiąże się z pewnymi ograniczeniami.
 - Metoda najmniejszych kwadratów nie toleruje w zbiorze danych wartości odstających. Wynika to z faktu, że wartość odstająca wpływa na linię regresji. Dlatego w analizie regresji eliminuje się wartości odstające z utworzonych baz danych, aby nie zaburzały postaci linii regresji.
 - Wybór metody zależy od „charakteru” uzyskanych danych. Jeżeli dane układają się w widoczny trend (widać, że wyniki rosną lub nie), wtedy metoda najmniejszych kwadratów będzie bardziej przejrzysta (LSMD). Gdy dane są rozrzucone na skali ocen, lepiej nie wybierać metody LSMD, ponieważ jest to metoda predykcyjna, czyli próbująca przewidzieć wartości na podstawie istniejących danych. Każdy rozrzut danych spowoduje, że przewidywanie (lub predykcja) będzie o wiele mniej dokładne.
 - Dodatkowo może to stwarzać problemy przy ewentualnym zbieraniu danych, monitorowaniu leczenia oraz oceny efektywności leczenia w warunkach praktyki rzeczywistej.

¹² <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych> [dostęp: 03.02.2026].

¹³ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 03.02.2026].

¹⁴ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 03.02.2026].

¹⁵ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 03.02.2026].

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

Główne dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego Vyjuvek pochodzą z randomizowanego badania rejestracyjnego B-VEC-03. U każdego uczestnika wybrano dwie porównywalne rany i przeprowadzono randomizację do otrzymywania B-VEC albo placebo.

W zakresie oceny jakości życia u pacjentów ≥ 6 lat, różnice średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów pomiędzy B-VEC a placebo dla wyników zmiany nasilenia bólu rany (wg skali VAS) względem wartości wyjściowej były istotne statystycznie w 22. tygodniu, jednak nie osiągnęły one istotności w tygodniach 24. i 26. Pomimo że obserwowane zmiany w dolegliwościach bólowych były korzystne, wielkość efektu była stosunkowo niewielka, mieszcząc się w przedziale od -0,56 do -0,88. U pacjentów poniżej 6 lat nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy B-VEC a placebo (w 22. tygodniu zaobserwowano niewielką poprawę w przypadku zastosowania placebo, natomiast w 24. i 26. tygodniu wyniki były takie same dla interwencji i komparatora).

Wystąpiły istotne statystycznie różnice w odsetkach ran, które uległy całkowitemu wygojeniu po leczeniu B-VEC w porównaniu z placebo – zarówno po 6 miesiącach (odpowiednio 67,4% vs 21,6%; $p=0,002$) jak i po 3 miesiącach (odpowiednio 70,6% vs 19,7%; $p<0,001$). Obserwowano również większą trwałość odpowiedzi w przypadku zastosowania ocenianej interwencji (49,7% vs 7,1%; $p=0,002$).

Dodatkowo, wg wyników przedłużonego, otwartego badania B-VEC-EX-02, u 19 z 24 pacjentów kontynuujących leczenie po ukończeniu badania B-VEC-03, wskaźniki wygojenia się ran utrzymywały się w trakcie OLE na podobnym poziomie i mieściły w zakresie 61,1% – 89,5% (oceniane od momentu wyjściowego do 12. miesiąca).

Podsumowanie bezpieczeństwa

Do łącznej analizy bezpieczeństwa z dwóch badań kontrolowanych (KB103-001 i B-VEC-03) włączono łącznie 43 uczestników. B-VEC był ogólnie dobrze tolerowany, większość AE miała charakter łagodny lub umiarkowany. Żadne AE nie spowodowało przerwania leczenia ani zgonu, natomiast SAE wystąpiły u 3 (7,0%) pacjentów. Najczęściej zgłaszane AE dotyczyły zaburzeń skórnych i były to: świąd, rumień, wysypka, dreszcze oraz rak płaskonabłonkowy (każde wystąpiło u 3 pacjentów). Wszystkie zgłoszenia dotyczące raka płaskonabłonkowego dotyczyły miejsc, które nie były bezpośrednio narażone na działanie B-VEC i uznano je za niezwiązane z badanym lekiem.

Na dzień ostatniego odcięcia danych (listopad 2024), w długoterminowym badaniu OLE B-VEC-EX nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

W części badanej populacji stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko HSV-1 i COL7, jednak nie wykazano ich wpływu na skuteczność leczenia ani profil bezpieczeństwa terapii. Należy mieć jednak na uwadze niepewność związaną z ograniczoną liczbą badanych pacjentów, a także stosunkowo krótki czas podawania leku.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Vyjuvek: „Zalecana całkowita maksymalna dawka tygodniowa dla dzieci do 3. roku życia wynosi 1 ml (2×10^9 PFU). Zalecana całkowita maksymalna dawka tygodniowa dla dzieci powyżej 3. roku życia, młodzieży i dorosłych wynosi 2 ml (4×10^9 PFU)”.
- Opakowanie leku Vyjuvek stanowi 1 fiol. 1ml zawiesiny + 1 fiol. 1,5 ml żelu. Po zmieszaniu możliwa do pobrania objętość wynosi 2,0 ml.
- W poniższych oszacowaniach założono wariant maksymalny dawkowania. Z uwagi na fakt, iż wg ChPL Vyjuvek gotowy, zmieszany produkt nie powinien być przechowywany przez dłużej niż 7 dni przyjęto, że niezależnie od wieku pacjenta, całe opakowanie produktu zostanie zużyte w okresie 7 dni (ewentualne pozostawione niewykorzystane resztki produktu leczniczego Vyjuvek powinny po tym czasie zostać usunięte).
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID, tj. 24.10.2025 r. dane o cenie leku Vyjuvek były dostępne [REDACTED].
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt leku.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 23.10.2025 r.
- Z uwagi na brak dostępnego alternatywnego leczenia, odstąpiono od oszacowania kosztów komparatora.

Tabela 9. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,23	Tabela nr 206/A/NBP/2025 z dnia 2025-10-23
Cena Vyjuvek opakowanie [PLN]	[REDACTED]	EURIPID

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.1.2. Wyniki

Tabela 10. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji

Substancja czynna	Liczba opakowań w tygodniu	Liczba opakowań w roku	Cena za 1 opakowanie [PLN]	Koszt roczny [PLN]
1	2	3	4	5=3×4
beremagene geperpavec	1	52	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji w I. i II. roku.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 11. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	I. rok			II. rok		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)		Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	80	min	70	90	min	70
		max	100		max	100
Koszt leku						

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	I. rok	II. rok
minimalny		
podstawowy		
maksymalny		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Vyjuvek we wskazaniu do stosowania w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII od urodzenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 23.10.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Vyjuvek oraz seremagene geperpavec w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Do przeglądu systematycznego włączono jedną analizę. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Wynik analizy
Raymakers 2024 Link	<u>Populacja</u>: Amerykańscy pacjenci z autosomalną dominującą i autosomalną recesywną DEB. <u>Horyzont czasowy</u>: dożywotni. <u>Źródła danych</u>: dane kosztowe od producenta (Krystal Biotech), <i>National Epidermolysis Bullosa Registry</i>.	<u>Koszty roczne terapii na pacjenta</u>: 300 tys. USD. <u>Szacowana liczba pacjentów</u> z DEB w USA, którzy kwalifikowaliby się do leczenia B-VEC w I. roku po zatwierdzeniu przez FDA: 894. <u>Całkowite koszty terapii jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim</u>: • RDEB: 15 mln USD (10 – 20 mln USD), • DDEB: 17 mln USD (11 – 22 mln USD).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną przedstawiającą szacowaną liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia B-VEC w Stanach Zjednoczonych oraz koszty leczenia beremagenem geperpavecu. Roczne koszty terapii na jednego pacjenta oszacowano na 300 tys. USD (ok. 1,1 mln zł), natomiast całkowite koszty leczenia, w horyzoncie dożywotnim, na ok. 15 mln USD (54,7 mln zł) w przypadku RDEB i 17 mln (62 mln zł) USD dla pacjentów z DDEB.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Założono, iż wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię. Dodatkowo założono wariant maksymalny dawkowania – przedstawione wyniki są przeszacowane i stanowią scenariusz maksymalny.
- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.
- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Brak uwzględnienia efektów zdrowotnych – nie uwzględniono korzyści klinicznych, które mogą wpływać na inne koszty systemowe.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany roczny koszt terapii na jednego pacjenta z wykorzystaniem ocenianej technologii wyniósł ok. ■■■■ zł. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego wskazują, że prognozowany wzrost wydatków wyniesie ok. ■■■■ zł w I. roku oraz ok. ■■■■ zł w II. roku analizy.

W ramach przeglądu opublikowanych analiz HTA odnaleziono jedną analizę ekonomiczną przedstawiającą szacowaną liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia B-VEC w Stanach Zjednoczonych oraz koszty leczenia ocenianą technologią. Roczne koszty terapii na jednego pacjenta oszacowano na 300 tys. USD (ok. 1,1 mln zł), natomiast całkowite koszty leczenia, w horyzoncie dożywotnim, na ok. 15 mln USD (54,7 mln zł) w przypadku RDEB i 17 mln USD (62 mln zł) dla pacjentów z DDEB.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Vyjuvek we wskazaniu do stosowania w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII od urodzenia, 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 – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.10.2025 r., a zaktualizowano w dniu 3.02.2026 r., przy zastosowaniu słów kluczowych Vyjuvek oraz seremagene geperpavec. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną oraz informację o dwóch trwających ocenach. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2025 Link	Leczenie ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka.	W trakcie	Przewidywana data publikacji: 15 lipca 2026 r.
Haute Autorite de Sante (HAS) Francja 2025 Link	Leczenie ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka z mutacją (mutacjami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII, od urodzenia.	Pozytywna	W dniu 8.10.2025 r. Komisja ds. Przejrzystości (fr. <i>la Commission de la transparence</i>) wydała pozytywną decyzję refundacyjną dla leku Vyjuvek (beremagene geperpavec). Jako główne argumenty decyzji przedstawiono: • leczenie ciężkiej i rzadkiej choroby, istotnie wpływającej na jakość życia pacjentów; • silne dowody na istotną skuteczność kliniczną w gojeniu ran; • przewagę nad obecnym standardem opieki – brak jest alternatywnych, skutecznych metod leczenia (dostępne jedynie leczenie objawowe); • znaczącą innowację terapeutyczną leku Vyjuvek (pierwsza terapia genowa o miejscowym zastosowaniu w DEB); • akceptowalny profil bezpieczeństwa. Uznano, że korzyści ze stosowania technologii Vyjuvek przeważają nad niepewnościami, a lek powinien być refundowany w pełnym zakresie wskazań od urodzenia.

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2025 Link	Leczenie ran w dystroficznym pęcherzowym oddzielaniu się naskórka, we wszystkich grupach wiekowych.	W trakcie	Przewidywana data publikacji: połowa lutego 2026 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W pozytywnej rekomendacji HAS 2025, uzasadniającej refundację technologii Vyjuvek, zwraca się głównie uwagę na ciężki charakter choroby, brak alternatywnych metod leczenia oraz innowacyjność leku.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- B-VEC-03 (NCT04491604)** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04491604?term=NCT04491604&rank=1> [dostęp: 31.07.2025].
- Guide 2022** Guide S.V. et al. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa, N Engl J Med 2022;387:2211-9.DOI: 10.1056/NEJMoa2206663.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- DEBRA 2017** International Consensus. Best Practice Guidelines, Skin and wound care in Epidermolysis Bullosa. Wounds International, 2027; <https://woundsinternational.com/best-practice-statements/best-practice-guidelines-skin-and-wound-care-in-epidermolysis-bullosa/> [dostęp: 3.02.2026].
- ERN 2021** Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases; J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021; 35(12):2349-2360. doi: 10.1111/jdv.17629 [dostęp: 3.02.2026].
- G-BA 2025** Gemeinsamer Bundesausschuss 2025, Niemcy, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1250/> [dostęp: 3.02.2026].
- HAS 2025** Haute Autorite de Sante 2025, Francja, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21428_VYJUVEK_PIC_INS_AvisDef_CT21428.pdf [dostęp: 3.02.2026].
- NICE 2025** National Institute for Health and Care Excellence 2025, Wielka Brytania, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10868> [dostęp: 3.02.2026].
- PTLR 2020** Wytyczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych – przegląd dostępnych substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu ran. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran. Leczenie Ran 2020; 17 (1): 1-21, <https://ptlr.org/wp-content/uploads/2022/05/Wytyczne-postepowania-miejscoWego-W-ranach-niezakazonych.pdf> [dostęp: 3.02.2026].

Pozostałe publikacje

- AWA Filsuvez OT.423.0.5.2024** Analiza weryfikacyjna Agencji, Filsuvez (ekstrakt kory brzozywej) we wskazaniu leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/133/AWA/2024%2011%2005%20OT%20AWA%20Filsuvez%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 29.07.2025].
- ChPL Vyjuvek** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyjuvek, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyjuvek-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 23.07.2025].
- EPAR Vyjuvek** European Public Assessment Report Vyjuvek, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyjuvek-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 23.07.2025].
- EudraVigilance** <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 3.02.2026].
- FDA FAERS** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard, <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 3.02.2026].
- FDA Guidance Document** Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations; Guidance for Industry 2019, https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/epidermolysis-bullosa-developing-drugs-treatment-cutaneous-manifestations-guidance-industry?utm_source=chatgpt.com [dostęp: 04.08.2025].
- Marinkovich 2025** Marinkovich M.P. et al., Long-Term Safety and Tolerability of Beremagene Geperpavec-svdt (B-VEC) in an Open-Label Extension Study of Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa, American Journal of Clinical Dermatology (2025) 26:623–635, <https://doi.org/10.1007/s40257-025-00942-y> [dostęp: 31.07.2025].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357> [dostęp: 23.07.2025].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wyказu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 3.02.2026].
- OrphaNet** <https://www.orpha.net/en/disease/detail/303?name=Dystrophic%20epidermolysis%20bullosa&mode=name> [dostęp: 29.07.2025].
- Raymakers 2024** Raymakers A.J.N. et al., Estimated Spending on Beremagene Geperpavec for Dystrophic Epidermolysis Bullosa, JAMA Dermatol., January 2024, 2024;160(3):297-302. doi:10.1001/jamadermatol.2023.5857.
- R-FLACC** Assessing Children's Pain, r-FLACC (revised FLACC) Pain Rating Scale for children with developmental disability, Starship Child Health, <https://media.starship.org.nz/rflacc/rflacc.pdf> [dostęp: 07.08.2025].
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 3.02.2026].
- VigiAccess** WHO VigiAccess, <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 3.02.2026].

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB)

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Leczenia Ran PTLR 2020 polskie Link	Dobierając typ opatrunku należy uwzględnić ilość wysięku w ranie, ponieważ zadaniem opatrunku jest również utrzymanie optymalnego poziomu wilgotności. W przypadku obfitego wysięku poza opatrunkiem o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych należy zastosować opatrunek o dużej chłonności, które absorbuje wysięk i zmniejsza wtórne namnażanie się bakterii w łóżysku rany. W ranach zakażonych zaleca się stosowanie produktów zawierających substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, które jednocześnie pozwolą na utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności rany, chronią jej brzegi przed maceracją, a także wykazują aktywność przeciwbiofilmową. Po aplikacji opatrunku powinien dobrze wypełniać łóżysko rany, co pozwala na jej izolację od środowiska zewnętrznego. U pacjentów z ranami z ryzykiem zakażenia zaleca się m.in. opatrunki: • hydrowłókniste; • hydrokoloidowe; • piankowe. W leczeniu bólu zaleca się: • niesteroidowe leki przeciwzapalne w monoterapii (ibuprofen, ketoprofen, naproksen) lub w skojarzeniu ze słabymi (tramadol, kodeina) lub silnymi opioidami (morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina); • środki miejscowo znieczulające w postaci żelu lub przymoczek w trakcie zabiegów oczyszczania ran.
European Reference Network ERN 2021 europejskie Link	Główne rodzaje stosowanych opatrunków obejmują: • nieprzywierające opatrunki z warstwą kontaktową; • opatrunki piankowe; • opatrunki hydrożelowe; • opatrunki z hydrofibry; • opatrunki alginianowe; • opatrunki antybakteryjne. Leczenie bólu: • łagodnego obejmuje nieopiodowe leki przeciwbólowe (paracetamol, ibuprofen); • umiarkowanego lub silnego obejmuje: ○ opioidy (nefopam, tramadol, morfina); ○ w przypadku bólu przewlekłego, neuropatycznego – amitryptylina, gabapentyna; ○ miejscowe środki znieczulające w przypadku m.in. pobierania krwi lub biopsji skóry; ○ praktyki nefarmakologiczne (m.in. trening relaksacji, odwracanie uwagi i techniki oddechowe) Rany należy oczyścić roztworami o niskiej toksyczności (np. roztworem soli fizjologicznej, poliheksanidem, podchlorynem sodu w stężeniu 5 – 10 ml na 5 l wody, kwasem octowym o stężeniu ≤0,25%, chlorheksydyną 0,1%)
Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association DEBRA 2017 międzynarodowe Link	Należy stosować opatrunki atraumatyczne, aby zapobiec dalszemu powstawaniu pęcherzy, uszkodzeniom skóry i ran. Podczas usuwania przylegających opatrunków lub ubrań należy stosować silikonowe środki do usuwania kleju medycznego. Nienaruszone pęcherze powinny być opatrzone i zdrenowane [D4]. Optymalne leczenie bólu ma zasadnicze znaczenie dla pacjentów ze wszystkimi postaciami pęcherzowego oddzielania się naskórka (łac. <i>epidermolysis bullosa</i>, EB) i obejmuje farmakologiczne i nefarmakologiczne interwencje [D4]. U pacjentów z ciężką postacią EB występuje wysokie ryzyko SCC. Zasadnicze znaczenie ma regularne monitorowanie i biopsja podejrzanych obszarów [D4]. Produkty / zabiegi stosowane w leczeniu ran: • miękki silikonowy opatrunek [D4], polimerowy opatrunek [D3], opatrunek lipidowo-koloidowy [D3], żel keratynowy [D3]; • opatrunki biologiczne (m.in. alloprzeszczepy ze zwłok, błona owodniowa, żel z płytek krwi pępowninowej) [C/D2+/3]; • czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) [C2+]; • ablacyjny zabieg w użyciu lasera frakcyjnego, metoda resurfacing [C3]; • trimetoprim ogólnoustrojowo [C2+]; • 3-galusan epigallokatechiny doustnie [D3]; • kolagen rybi [D3]. Dodatkowo, wspomagająco: • leczenie świądu – m.in.: talidomid [D3], gabapentyna, amitryptylina; emolienty; mentol w oleju;

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	- leczenie bólu – paracetamol, ibuprofen, opioidy oraz techniki nefarmakologiczne (m.in. kąpiele solankowe zmniejszające ból [C2+]; - leczenie infekcji i kolonizacji – poliheksametylen biguanidu, nadtlenuk wodoru, opatrunki z miodem medycznym, opatrunki ze srebrem. <u>Poziomy dowodów</u> 2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku błędu systematycznego i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowo-skutkowy 3 – badania nieanalityczne, m.in. opisy przypadków, serie przypadków 4 – opinia eksperta <u>Siła zalecenia</u> C – zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników D – zbiór dowodów ocenionych na poziomie 3 lub 4 lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2+ lub punkty Dobrej Praktyki

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 16. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Vyjuvek w bazie Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (30.07.2025 r.)	Aktualizacja (6.02.2026 r.)
#1	beremagene geperpavec	9	9
#2	Vyjuvek	0	0
#3	#1 OR #2	9	9
#4	"dystrophic epidermolysis bullosa" OR "DEB" OR "epidermolysis bullosa dystrophica"	712	748
#5	#3 AND #4	9	9
#6	Filters applied: from 2025/07/30 – 2026/2/6	–	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Vyjuvek w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (30.07.2025 r.)	Aktualizacja (6.02.2026 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 297 148	2 369 998
#2	beremagene geperpavec	17	21
#3	Vyjuvek	6	6
#4	#2 OR #3	21	25
#5	"dystrophic epidermolysis bullosa" OR "DEB" OR "epidermolysis bullosa dystrophica"	11 428	12 013
#6	#1 AND #4 AND #5	6	6
#7	Custom date range: 30/07/2025 to 6/02/2026	–	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

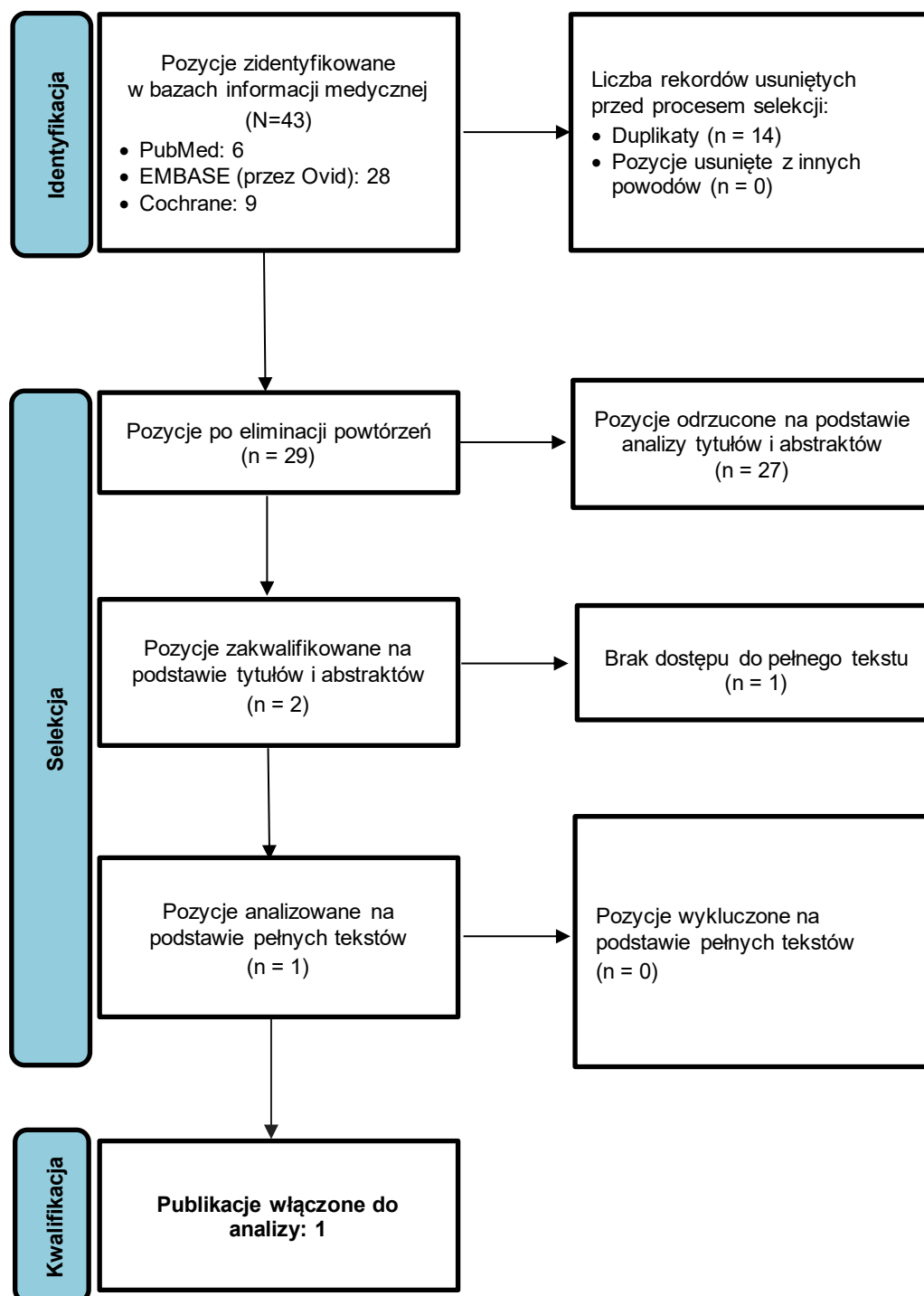
Tabela 18. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Vyjuvek w bazie Embase via Ovid

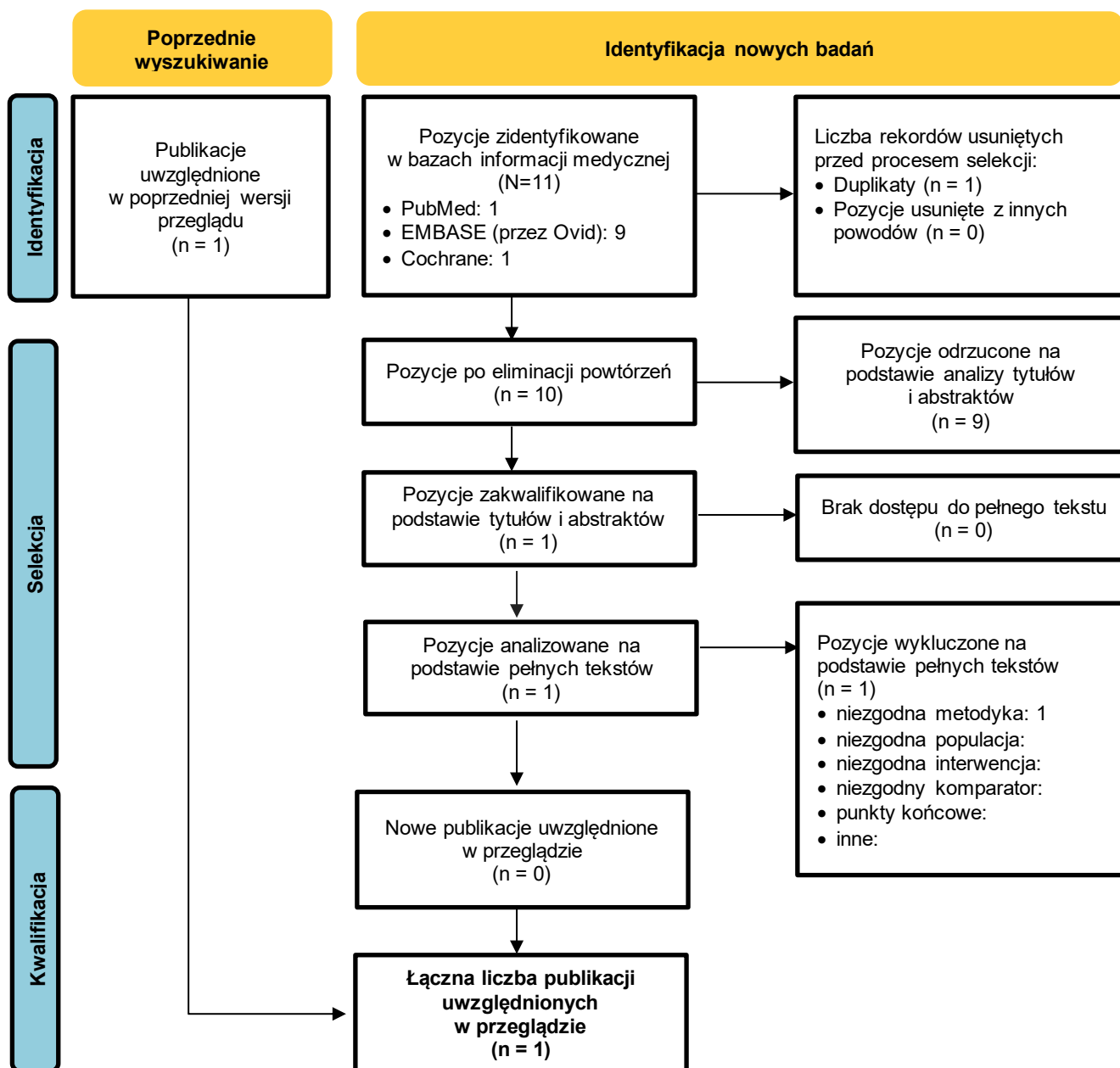
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (30.07.2025)	Aktualizacja (6.02.2026 r.)
#1	"random*" .af.	2 781 275	2 908 769
#2	randomized controlled trial.af.	1 403 318	1 468 499
#3	controlled clinical trial.af.	500 082	503 410
#4	placebo.af.	639 261	655 800

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (30.07.2025)	Aktualizacja (6.02.2026 r.)
#5	clinical trials.af.	1 114 323	1 161 075
#6	(Vyjuvek OR seremagene geperpavec).af.	83	98
#7	(dystrophic epidermolysis bullosa OR DEB OR epidermolysis bullosa dystrophica).af.	17 006	17 698
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 842 571	4 003 110
#9	#6 AND #7 AND #8	28	31
#10	Filters applied: from 2025 to 2026	–	9

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji





9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 19. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Vyjuvek

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Uczestnik lub jego prawnie wyznaczony i upoważniony przedstawiciel musiał przeczytać, zrozumieć i podpisać formularz świadomej zgody lub zgody częściowej zatwierdzonej przez komisję bioetyczną, a także być zdolny i chętny do przestrzegania procedur i instrukcji badania.	nd
Wiek $\geq$ 6 miesięcy w momencie wyrażenia zgody.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Vyjuvek jest wskazany do stosowania w leczeniu ran u pacjentów (...) <u>od urodzenia</u> .”
Kliniczna diagnoza DEB.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Vyjuvek jest wskazany do stosowania w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (...)”
Potwierdzenie DEB (dominującej lub recesywnej) na podstawie testów genetycznych, w tym genu COL7A1.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Vyjuvek jest wskazany do stosowania (...) z mutacją(-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) (...)”
Dwie rany skórne spełniające następujące kryteria: • lokalizacja: podobne rozmiary, położone w podobnych obszarach anatomicznych, o podobnym wyglądzie; • wygląd: czyste, z odpowiednią tkanką ziarninującą, doskonałym ukrwieniem, bez objawów infekcji.	nd
Uczestnicy i opiekunowie musieli rozumieć badanie, współpracować w ramach procedur oraz być gotowi do powrotu do kliniki na wszystkie wymagane wizyty kontrolne.	nd
Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym musieli stosować wiarygodną metodę antykoncepcji przez cały okres trwania badania oraz przez 3 miesiące po ostatniej dawce badanego preparatu.	4.1 Wpływ na płodność, ciążę i laktację „Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vyjuvek w okresie ciąży.”
Negatywny wynik testu ciążowego podczas wizyty 1. (tydzień 1.), jeśli dotyczy.	4.1 Wpływ na płodność, ciążę i laktację „Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vyjuvek w okresie ciąży.”
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Niestabilny stan zdrowia uniemożliwiający podróż do ośrodka badawczego.	nd
Choroby lub stany, które mogłyby zakłócić ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leczenia badanego oraz przestrzeganie przez uczestnika wizyt/procedur badania.	nd
Obecność lub historia raka płaskonabłonkowego (SCC) w obszarze objętym leczeniem.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania „Nie należy stosować produktu leczniczego Vyjuvek do ran z potwierdzonym lub podejrzanym rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego (ang. <i>squamous cell carcinoma</i> , SCC). Produkt leczniczy Vyjuvek może być nadal stosowany na inne rany u pacjentów, u których rozwinie się SCC.”
Uczestnik aktywnie otrzymujący chemioterapię lub immunoterapię podczas wizyty 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywne uzależnienie od narkotyków lub alkoholu, stwierdzone przez badacza.	nd
Nadwrażliwość na znieczulenie miejscowe (krem lidokainowo/prilokainowy).	Brak odniesienia w ChPL.
Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 3 miesięcy (z wyłączeniem beremagene geperpavec).	Brak odniesienia w ChPL.
Przeszczep skóry w ciągu ostatnich 3 miesięcy.	Brak odniesienia w ChPL.
Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.	4.1 Wpływ na płodność, ciążę i laktację „Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vyjuvek w okresie ciąży.” „Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego Vyjuvek,

Badanie rejestracyjne	ChPL
	biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki."
Każdy uczestnik miał prawo wycofać się z badania w dowolnym momencie i z dowolnego powodu, bez wpływu na dalszą opiekę medyczną ze strony lekarza lub placówki. Badacz lub sponsor mogli również wycofać uczestnika w dowolnym momencie w trosce o jego bezpieczeństwo lub z innych powodów. Kryteria wycofania obejmowały: wycofanie zgody/zgody częściowej; odmowę leczenia i/lub procedur/obserwacji; wystąpienie działań niepożądanych, które według oceny badacza uzasadniały przerwanie udziału w badaniu; brak zgodności z protokołem; inne przyczyny związane z bezpieczeństwem uczestnika lub zaleceniem sponsora lub badacza.	nd

nd – nie dotyczy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Vyjuvek, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 23.07.2025] i ChPL Vyjuvek.

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Vyjuvek (data ostatniego wyszukiwania: 23.10.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 978 321
#2	beremagene geperpavec OR Vyjuvek	23
#3	#1 AND #2	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

