



IGNORANTIA NOCET

Filsuvez[®] (Oleogel-S10) w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Amryt GmbH

Warszawa, 31.10.2024r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona 31 października 2024 roku w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.0.5.2024.13.KD. z dnia 26 września 2024 roku. Pierwotnie analiza w wersji 1.0 została zakończona 26 kwietnia 2024 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Oszacowanie liczebności populacji; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Opis interwencji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis interwencji; • Opis komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; • Opis wytycznych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis komparatorów; • Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; • Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Amryt GmbH, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	14
3.4. Rozpoznawanie.....	18
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	20
3.5.2. Rokowanie i powikłania	23
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	25
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	27
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	29
3.7.1. Wytyczne kliniczne	29
3.7.2. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	39
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	46
3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	49
4. Interwencja – Oleogel-S10	54

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania Oleogel-S10	56
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	56
5. Komparatory	60
5.1. CCM 62	
6. Efekty zdrowotne.....	64
7. Rodzaj i jakość dowodów	68
8. Kierunki analiz – PICOS	69
9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	72
10. Spis tabel	73
11. Spis rysunków	74
12. Bibliografia.....	75

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BEBS	ang. <i>Birmingham EB Severity Score Sheet</i> – arkusz oceny nasilenia EB
BNDMR	ang. <i>French National Database of Rare Diseases</i> – francuski krajowy rejestr chorób rzadkich
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – powierzchnia ciała
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> – najlepsza terapia wspomagająca
BUN	ang. <i>blood urea nitrogen</i> – azot mocznikowy we krwi
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCM	ang. <i>current clinical management</i> – aktualne postępowanie kliniczne
cDLQI	ang. <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia u dzieci
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DEB	ang. <i>dystrophic epidermolysis bullosa</i> – postać dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka
DEJ	ang. <i>dermo-epidermal junction</i> – połączenie skórno-naskórkowe
DEXA	ang. <i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i> – absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia
EB	łac. <i>Epidermolysis bullosa</i> – pęcherzowe oddzielanie się naskórka
EBS	ang. <i>epidermolysis bullosa simple</i> – zwykła postać pęcherzowego oddzielania się naskórka
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor czynnika wzrostu naskórka
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ERN	ang. <i>European Reference Network for Rare and Undiagnosed Skin Diseases</i> – Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich i Niezdiagnozowanych Chorób Skóry
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IAM	ang. <i>immunofluorescence antigen mapping</i> – immunofluorescencyjne znakowanie przeciwciał
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IGA	ang. <i>Investigator's Global Assessment</i> – globalna ocena badacza

Skrót	Rozwinięcie
JEB	ang. <i>junctional epidermolysis bullosa</i> – postać graniczna pęcherzowego oddzielania się naskórka
KRT14	keratyna 14
KRT5	keratyna 5
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NEBR	ang. <i>National Epidermolysis Bullosa Registry</i> – Amerykański Rejestr EB
NGS	ang. <i>next generation sequencing</i> – sekwencjonowanie następnej generacji
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NPWT	ang. <i>negative pressure wound therapy</i> – terapia podciśnieniowa
OCT	oktenidyna
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PBI	ang. <i>patient benefit index</i> – wskaźnik korzyści chorych
PE	fenoksyetanol
PHMB	poliheksanidyna
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PNQ	ang. <i>patient needs questionnaire</i> - kwestionariusz potrzeb chorego
PTLR	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran
PVP-I	powidon jodu
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RDEB	ang. <i>recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i> – postać dystroficzna pęcherzowego oddzielania się naskórka o recesywnym charakterze dziedziczenia
SCC	ang. <i>squamous-cell carcinoma</i> – rak kolczystokomórkowy skóry
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TEM	ang. <i>transmission electron microscope</i> – transmisyjna mikroskopia elektronowa
TGFβ1	ang. <i>transforming growth factor β1</i> – transformujący czynnik wzrostu β1
TLC	technologia lipidokoloidowa
TLC-NOSF	technologia lipidokoloidowa zawierająca cząsteczki nanooligosacharydów
UV	promieniowanie ultrafioletowe
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> – wizualna analogowa skala
ZIN	nid. <i>Zorginstituut Nederland</i> – niderlandzki instytut ochrony zdrowia

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Filsuvez®* populację docelową dla Oleogel-S10 stanowią chorzy z ranami o częściowej grubości związanych z:

- 1) postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB, ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*) i
- 2) postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB, ang. *junctional epidermolysis bullosa*) u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych.

Przedmiotem wniosku jest umieszczenie produktu leczniczego Filsuvez® w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka (EB, łac. *Epidermolysis bullosa*) jest grupą rzadkich i nieuleczalnych, genetycznie uwarunkowanych chorób skóry. Choroby te są wynikiem mutacji genów kodujących cząsteczki adhezyjne lub inne białka strukturalne warunkujące połączenie skórno-naskórkowe. Ich wspólną cechą jest ponadprzeciętna wrażliwość skóry na urazy, a także tworzenie się pęcherzy oraz owrzodzeń.

W granicznej postaci EB z powodu nieprawidłowości w hemidesmosomach i filamentach kotwiczących dochodzi do rozdzielenia tkanek w obrębie błony podstawnej naskórka, głównie w obrębie *lamina lucida*. U osób z najcięższą postacią choroby mogą pojawić się otwarte pęcherze na twarzy, tułowie i nogach, które mogą ulec zakażeniu lub spowodować poważne odwodnienie z powodu utraty płynów.

W postaci dystroficznej EB tworzenie się pęcherzy następuje poniżej *lamina densa*, w obrębie górnej skóry właściwej brodawkowatej, co wynika z niedoboru fibryli kotwiczących. Ciężkie postaci podtypu recesywnego, który dominuje wśród chorych z DEB mogą prowadzić do uszkodzenia oczu, utraty zębów, powstawania pęcherzy w jamie ustnej i przewodzie pokarmowym, a także do przykurczy kończyn.

W ciężkiej postaci choroby mogą występować także objawy pozaskórne, takie jak choroba śródmiąższowa płuc, zespół nerczycowy czy dystrofia mięśniowa.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka (EB) jest rzadką chorobą genetyczną, której nawet umiarkowanie ciężki przebieg jest potencjalnie zagrażający życiu, a chorzy z DEB mają gorsze wyniki odczuwanej jakości życia w porównaniu do jakichkolwiek innych schorzeń dermatologicznych [Bardhan 2020].

Gojenie się ran jest kluczowym zagadnieniem w EB ze względu na zakres rozprzestrzenienia się zmian i bezpośredni ich wpływ na stopień powikłań i dalsze rokowanie. Kruchość skóry i nawracające tworzenie się pęcherzy powodują utrzymywanie się stanu zapalnego, w którym rana łatwo ulega zakażeniu, co jeszcze bardziej wydłuża proces gojenia. Konieczne jest holistyczne podejście do choroby ze względu na złożoność procesów zapalnych oddziałujących na siebie w EB. Można oczekiwać, że przy regularnym stosowaniu środków miejscowych całkowite obciążenie rany

i związane z nim objawy, takie jak świąd i ból zostaną zredukowane [Bardhan 2020, Feinstein 2022], Raport AOTMiT 2023].

Brakuje skutecznych metod leczenia EB. Obecne postępowanie w leczeniu EB ma charakter wspomagający, polegający na ograniczaniu zakażeń i ochronie ran nieprzylegającymi opatrunkami. W związku z brakiem skutecznych metod leczenia poprawiających jakość życia chorych istnieje pilna potrzeba wprowadzenia do praktyki klinicznej skutecznych metod leczenia EB i towarzyszących objawów, które są odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych [EMA EPAR 2022, Mellerio 2023].

Większość ekspertów uznaje, że efekt działania produktu leczniczego Filsuvez® jest istotny szczególnie z punktu widzenia tak specyficznej jednostki chorobowej jak EB, gdzie każda, nawet marginalna poprawa ma istotne znaczenie kliniczne dla regeneracji ran. Eksperti zgadzają się, że "każde przyspieszenie" i "każdy zyskany dzień" w czasie gojenia się rany byłby klinicznie znaczący dla tych chorych [EMA EPAR 2022].

INTERWENCJA

Filsuvez® (Oleogel-S10) w postaci żelu, zawierającego 100 mg ekstraktu z gatunków *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh., a także mieszańców obu gatunków.

Analizy hodowli komórkowych z użyciem ludzkich pierwotnych keratynocytów i fibroblastów oraz badania *ex vivo* z użyciem skóry świń 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.

Dawkowanie produktu zgodnie z ChPL Filsuvez®:

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. Żel powinien być ponownie nakładany przy każdej zmianie opatrunku rany.

Maksymalna całkowita powierzchnia ran leczonych w badaniach klinicznych wynosiła 5 300 cm², z medianą całkowitej powierzchni rany wynoszącą 735 cm². Jeśli objawy utrzymują się lub nasilają się po zastosowaniu, lub jeśli wystąpią powikłania rany, przed kontynuacją leczenia stan chorego powinien zostać w pełni klinicznie oceniony, a następnie chory powinien być regularnie poddawany ponownej ocenie.

KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Biorąc pod uwagę informacje odnalezione w literaturze, obecnie nie istnieje żadna zarejestrowana ani skuteczna terapia leczenia chorych z EB, która mogłaby stanowić alternatywę dla leku Filsuvez®.

Oleogel-S10 jest jedynym zarejestrowanym w tym wskazaniu lekiem o udowodnionej skuteczności, natomiast wszystkie pozostałe opcje terapeutyczne należy uznać za terapię wspomagającą (BSC) stanowiącą aktualne postępowanie kliniczne (CCM, ang. *current clinical management*). Jest to podejście, w którym decyzje dotyczące wszystkich aspektów opieki nad chorym podejmowane są w oparciu o spójne zasady postępowania i stosowanie najlepszych praktyk, m.in. leczenia w oparciu o dostępne dowody naukowe [UHN 2018].

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych na DEB i JEB, tj.:

- pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej;
- czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej;
- częstość występowania i nasilenie ciężkości zakażenia rany (w tym rany docelowej, ran dodatkowych i innych);
- zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele;
- zmiana w występowaniu świądu;
- zmiana w odczuwaniu bólu podstawowego oraz podczas zmiany opatrunku;
- zmiana wielkości rany docelowej i średnia wielkość rany docelowej;
- częstość zmiany opatrunku (w tym konieczność oraz brak konieczności codziennej zmiany opatrunku);
- zadowolenie z leczenia;
- ocena nasilenia objawów choroby i jakości życia;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne.
- Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Filsuvez® (Oleogel-S10) stosowanego w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB, ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB, ang. *junctional epidermolysis bullosa*) u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Filsuvez® jest wskazany do stosowania w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB, ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB, ang. *junctional epidermolysis bullosa*) u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych [ChPL Filsuvez®].

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Filsuvez®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka (EB, łac. *Epidermolysis bullosa*)¹ jest grupą rzadkich i nieuleczalnych, genetycznie uwarunkowanych chorób skóry (genodermatoz). Choroby te są wynikiem mutacji genów, kodujących cząsteczki adhezyjne lub inne białka strukturalne warunkujące połączenie skórno-naskórkowe (DEJ, ang. *dermo-epidermal junction*) [Baardman 2021, MP 2017].

Ich wspólną cechą jest ponadprzeciętna wrażliwość skóry na urazy, a także tworzenie się pęcherzy oraz owrzodzeń [Bodemer 2022, Harvey 2022, MP 2017].

Według najnowszej klasyfikacji ta heterogeniczna grupa zaburzeń kruchości skóry została zróżnicowana w oparciu o stopień jej rozszczepienia, na podstawie którego można wyróżnić cztery główne typy EB:

- **zwykła postać EB** (EBS, ang. *epidermolysis bullosa simple*) – odmiana śródnaskórkowa, gdzie podział tkanki następuje w obrębie naskórka, głównie na poziomie keratynocytów podstawnych, które ulegają rozpadowi w wyniku urazu skóry, prowadząc do powstania stosunkowo powierzchownych pęcherzy i nadżerek;
- **graniczna postać EB** (JEB, ang. *junctional epidermolysis bullosa*) – podnaskórkowa odmiana EB, dochodzi w niej do rozdzielenia tkanek w obrębie błony podstawnej

¹ Kod wg klasyfikacji ICD-10: Q81

naskórka, głównie w obrębie *lamina lucida*, z powodu nieprawidłowości w hemidesmosomach i filamentach kotwiczących - kompleksach łączących, które przemieszczają się przez błonę podstawną;

- **dystroficzna postać EB** (DEB, ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*) – podnaskórkowa odmiana EB, tworzenie się pęcherzy następuje poniżej *lamina densa* w obrębie górnej skóry właściwej brodawkowatej, co wynika z niedoboru fibryli kotwiczących, które stabilizują połączenie *lamina densa* ze skórą właściwą;
- **zespół Kindlera** – w tej grupie pęcherze mogą tworzyć się na różnych poziomach granicy skórno-naskórkowej [Baardman 2021, Harvey 2022, MP 2017, NIAMS 2017].

W obrębie czterech głównych typów EB wyróżnia się wiele podtypów. Najbardziej aktualna klasyfikacja, opublikowana w 2020 r., wskazuje łącznie 34 odrębne podtypy EB (14 EBS, 9 JEB i 11 DEB) oraz uwzględnia następujące czynniki różnicujące: warstwę skóry, w której doszło do mutacji, cechy fenotypowe (takie jak rozmieszczenie i nasilenie pęcherzy oraz obecność specyficznych cech skórnych i pozaskórnych), sposób dziedziczenia genetycznego, ekspresję zmienionego białka czy typ mutacji genetycznej [Bardhan 2020, Mariath 2020]. Wspólną cechą wszystkich podtypów jest kruchość i powstawanie pęcherzy na skórze i błonach śluzowych, gdzie większość chorych z rozpoznaniem EB rozwija takie zmiany przez całe życie [Bardhan 2020, Harvey 2022]. Najnowsza klasyfikacja zaburzeń kruchości skóry definiuje EB jako jednostkę chorobową, związaną z mutacjami w 17 różnych genach. Co istotne, z punktu klasyfikacji choroby, wiele z tych genów koduje białka, które nie są strukturalne, ale służą do przetwarzania enzymatycznego, transportu komórkowego i innych funkcji krytycznych dla fizjologicznej integralności skóry jako organu ochronnego przed urazami zewnętrznymi [Harvey 2022].

Wielowymiarowe podejście w odniesieniu do klasyfikacji choroby ma zastosowanie zarówno przy jej nowym rozpoznaniu, jak i w warunkach ubogich w zasoby, gdzie specyficzne dane molekularne mogą być niedostępne. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że poszczególne podtypy EB mogą być klinicznie nie do odróżnienia, szczególnie w przypadku choroby zlokalizowanej lub jeśli choroba dotyczy populacji noworodków. Precyzyjne rozpoznanie umożliwia trafne poradnictwo genetyczne czy prognozowanie powikłań i może ostatecznie wpłynąć na dalsze postępowanie terapeutyczne [Bardhan 2020].

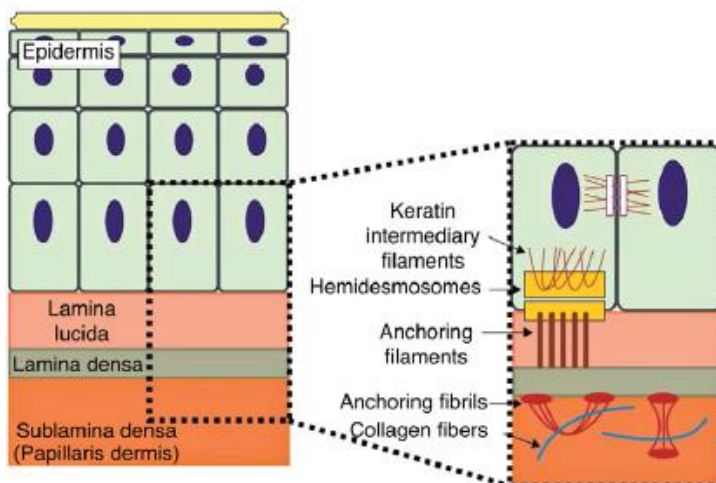
3.3. Etiologia i patogeneza

W miejscu połączenia najbardziej dolnej (podstawnej) warstwy naskórka i najbardziej zewnętrznej (brodawkowatej) warstwy skóry właściwej znajdują się makrocząsteczki macierzy pozakomórkowej (błony podstawnej), które zakotwiczają naskórek w skórze właściwej – naskórek składa się głównie z dojrzewających komórek nabłonkowych, nazywanych keratynocytami, a skóra właściwa zbudowana jest głównie z tkanki łącznej włóknistej [Bardhan 2020, Harvey 2022].

Schemat przedstawiający warstwy skóry związane z różnymi typami EB przedstawiono poniżej.

Rysunek 1.

Schematyczne przedstawienie warstw skóry związanych z różnymi typami EB



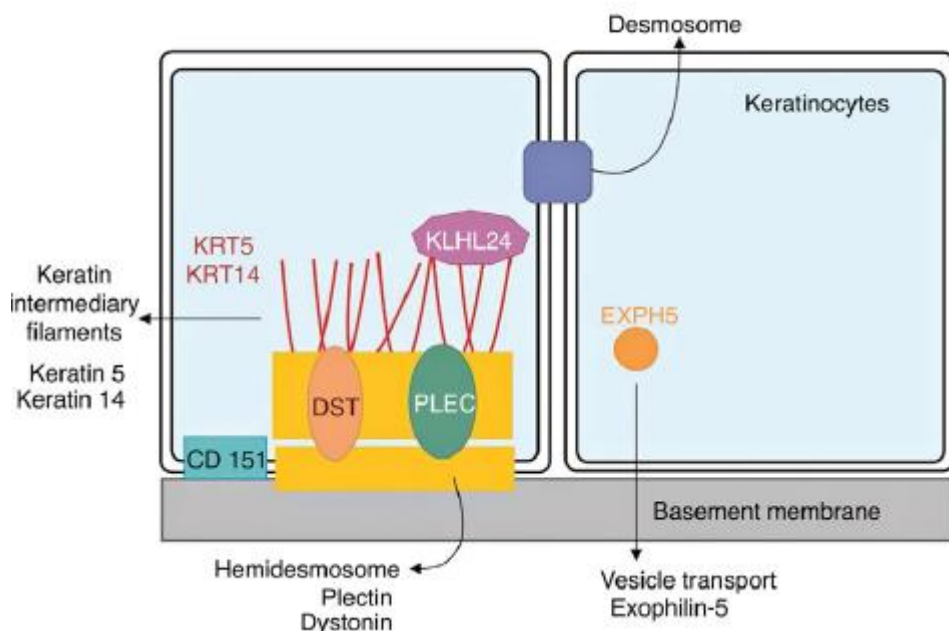
Źródło: Mariath 2020

Strefa błony podstawnej pełni funkcje stabilizacyjne dla przylegających do siebie komórek, ale także stanowi matrycę dla migracji komórkowej oraz jest miejscem procesów naprawczych, które jest w stanie modulować różnicowanie, rozwój i śmierć leżących nad nim komórek nabłonkowych. Chociaż ogólnie przyjęto, że błona podstawna składa się z dwóch warstw: blaszki jasnej (łac. *lamina lucida*), której zadaniem jest kontakt z komórkami nabłonka oraz pełniącej funkcje stabilizacyjne blaszki gęstej (łac. *lamina densa*), trzy kluczowe podregiony tej strefy są kluczowe dla patofizjologii EB. Na górnej powierzchni, powyżej *lamina lucida*, filamente pośrednie (keratynowe) cytoszkieletu wewnątrzkomórkowego łączą się z błoną podstawną za pomocą hemidesmosomów. Poniżej, hemidesmosomy są połączone z leżącą

pod nimi *lamina densa* poprzez nitkowate filamenty kotwiczące. Następnie, *lamina densa* i leżący nad nią naskórek są połączone z obszarem *sublamina densa* za pomocą zapętlonych włókien kotwiczących, które przyczepiają się w obrębie spodniej powierzchni *lamina densa*, umożliwiając przyleganie białkowych składników fibrylarnych w warstwie brodawkowej skóry właściwej [Bardhan 2020, Harvey 2022, Mariath 2020].

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat kompleksów i białek związanych z różnymi podtypami EBS.

Rysunek 2.
Schematyczne przedstawienie kompleksów i białek związanych z różnymi podtypami EBS



Źródło: Mariath 2020

Zwykła postać EB (EBS)

EBS w dużej mierze spowodowane jest **mutacjami wpływającymi na tworzenie i oddziaływanie keratyny**. Mutacje leżące u podstaw EBS wpływają na białka, które zapewniają strukturalne wsparcie i spójność warstw naskórka. Jednakże zaburzeniem może być dotknięta również tkanka nabłonkowa, wyściełająca chociażby krtań lub przełyk. W przypadku EBS, nieprawidłowości zostały odnotowane dla siedmiu różnych genów, przy czym 75% chorych z EBS ma mutacje w genach kodujących keratynę 5 (**KRT5**) i keratynę 14

(**KRT14**), które tworzą główny cytoszkielet w keratynocytach podstawnych [Has 2020, Bardhan 2020].

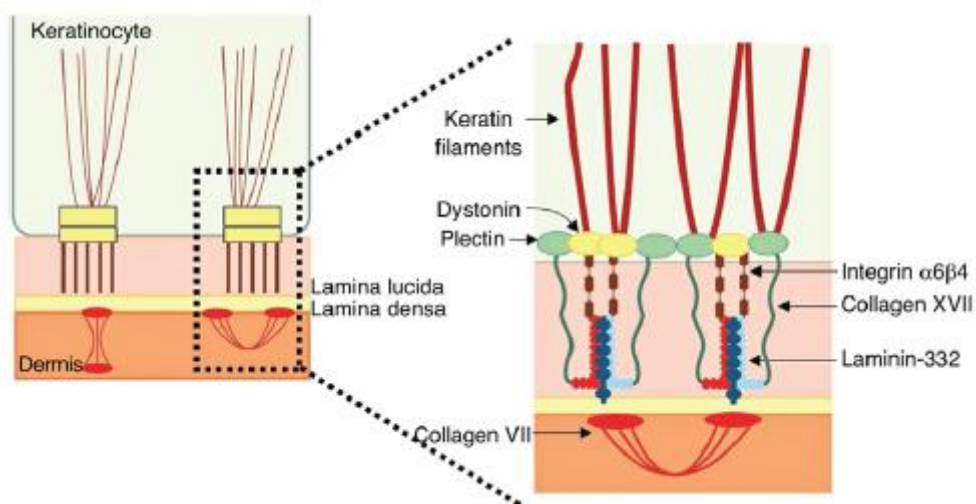
Istotne z punktu widzenia rozwoju EBS są również geny kodujące białka hemidesmosomalne, które zakotwiczają filamenty keratyny w błonie plazmatycznej, takie jak **plektyna** i **dystonina**. Do rozwoju EBS przyczynia się również **egzofilina 5**, która może być zaangażowana w funkcjonowanie egzosomów. Dodatkowo zaburzenia występują w genach kodujących białka, które kontrolują proteostazę keratyny - mutacje w **KLHL24** powodują zwiększoną degradację keratyny 14. Genem mającym wpływ na EBS jest ponadto **CD151**, który ulega ekspresji na powierzchni podstawnej keratynocytów w obrębie hemidesmosomów. **CD151** bierze udział w przyleganiu komórek i wewnątrzkomórkowym transporcie pęcherzykowym integrzyn. Wszystkie wyżej wymienione nieprawidłowości wpływają w kruchość wewnątrz nabłonkową skóry dotkniętej EBS [Has 2020, Bardhan 2020].

Graniczna postać EB (JEB)

Na rysunku poniżej przedstawiono główne struktury zaangażowane w przyleganie warstw skóry.

Rysunek 3.

Główne struktury zaangażowane w przyleganie warstw skóry



Źródło: Mariath 2020

JEB jest molekularnie heterogenny i wynika z mutacji w genach kodujących białka strukturalne zaangażowane w zakotwiczenie keratynocytów w błonie podstawnej, takie jak kolagen typu

XVII, laminina 332, integryna $\alpha 6\beta 4$ oraz podjednostka integryny $\alpha 3$. Kolagen typu XVII i integryna $\alpha 6\beta 4$ są transmembranowymi składnikami hemidesmosomów, pełniącymi funkcje adhezyjne i sygnalizacyjne. Laminina 332 jest wydzielana zewnątrzkomórkowo przez keratynocyty podstawne i buduje filamenty kotwiczące w *lamina lucida*, stanowiąc integralny składnik błony podstawnej naskórka. Integryna $\alpha 3\beta 1$ jest głównym receptorem transmembranowym w połączeniach ogniskowych keratynocytów podstawnych, zapewniającym przyleganie komórek do macierzy i funkcje sygnalizacyjne [Bardhan 2020, Has 2020, Mariath 2020].

Rozszczepienie skóry następuje w obrębie *lamina lucida* błony podstawnej we wszystkich podtypach JEB, a nasilenie kruchości skóry i błony śluzowej odzwierciedla stopień niedoboru danego białka. Co istotne, niewielkie ilości fragmentów białek są w stanie zachować częściową funkcjonalność i mogą zmniejszyć nasilenie zmian w obrębie fenotypu. Ubytki szkliwa zębów, od korozyjnych dołków po uogólnioną jego hipoplazję, występują we wszystkich postaciach JEB, powstają w wyniku zaburzonego przylegania nabłonka odontogennego, z którego wywodzą się ameloblasty (komórki szkliwotwórcze) odpowiedzialne za prawidłową mineralizację szkliwa. Utrata przylegania między ameloblastami jest źródłem nieprawidłowości w funkcjonowaniu szkliwa [Bardhan 2020].

Dystroficzna postać EB (DEB)

DEB charakteryzuje się rozszczepieniem w górnej części skóry właściwej, powstającym we wszystkich przypadkach w wyniku mutacji COL7A1, która skutkuje zmianami w cząsteczce kolagenu VII i włóknkach kotwiczących. Choroba może być dziedziczona w sposób autosomalny recesywny lub autosomalny dominujący albo przybierać postać *de novo*. Dominująca DEB ma łagodniejszy przebieg w obrębie fenotypu niż forma recesywna, ale sposób dziedziczenia może być trudny do rozróżnienia. Zaburzenia w obrębie cząsteczki kolagenu typu VII przyczyniają się do powstawania pęcherzy. Ze względu na głęboki stopień oddzielenia komórek, w obrębie których występuje ubytek, istotnymi elementami patofizjologii DEB są także blizny śluzówkowo-skórne, prosaki oraz zwłóknienia. Ciężka recesywna DEB ma wyraźne objawy skórne i pozaskórne [Bardhan 2020, Harvey 2022, Mariath 2020].

Włóknka kotwiczące, których głównym składnikiem jest kolagen typu VII (kodowany przez COL7A1), są strukturami rozciągającymi się prostopadle od *lamina densa* w błonie podstawnej skóry właściwej i naskórka, które „chwytają” śródmiąższowe włókna kolagenowe w przylegającej, brodawkowatej warstwie skóry właściwej. W DEB włókna te są nieobecne

(w ciężkiej recesywnej DEB) lub ich ilość jest zmniejszona. Kolagen typu VII pełni istotną funkcję w zapewnieniu spójności skórno-naskórkowej poprzez łączenie lamininy 332 z macierzami fibrylarnymi w powierzchniowej warstwie brodawkowatej skóry właściwej. Głębokość nawracających ognisk zapalanych, bliznowacenia i zwłóknienia w DEB przyczynia się do powstawania przykurczów i syndaktylii, co znacznie zwiększa nasilenie choroby i obniża jakość życia chorego [Bardhan 2020].

Zespół Kindlera

Morfologicznie zespół Kindlera różni się od innych typów EB tym, że tworzenie pęcherzy jest zmienne i może występować na różnych poziomach połączenia skórno-naskórkowego – w obrębie keratynocyta z warstwy podstawnej, wzdłuż *lamina lucida* lub poniżej *lamina densa* błony podstawnej naskórka. Białkiem odpowiedzialnym za zespół Kindlera jest kindlina 1 (kodowana przez *FERMT1*). Białka z rodziny kindlin (kindliny 1-3) działają jako aktywatory integryn poprzez wiązanie się z ogonami integryn β , co ma znaczenie dla adhezji komórek, migracji, przeżycia, proliferacji i różnicowania, jak również dla tworzenia macierzy zewnątrzkomórkowej. Kindlina 1 ulega ekspresji w komórkach nabłonka skóry, błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego [Bardhan 2020, Harvey 2022, Has 2020].

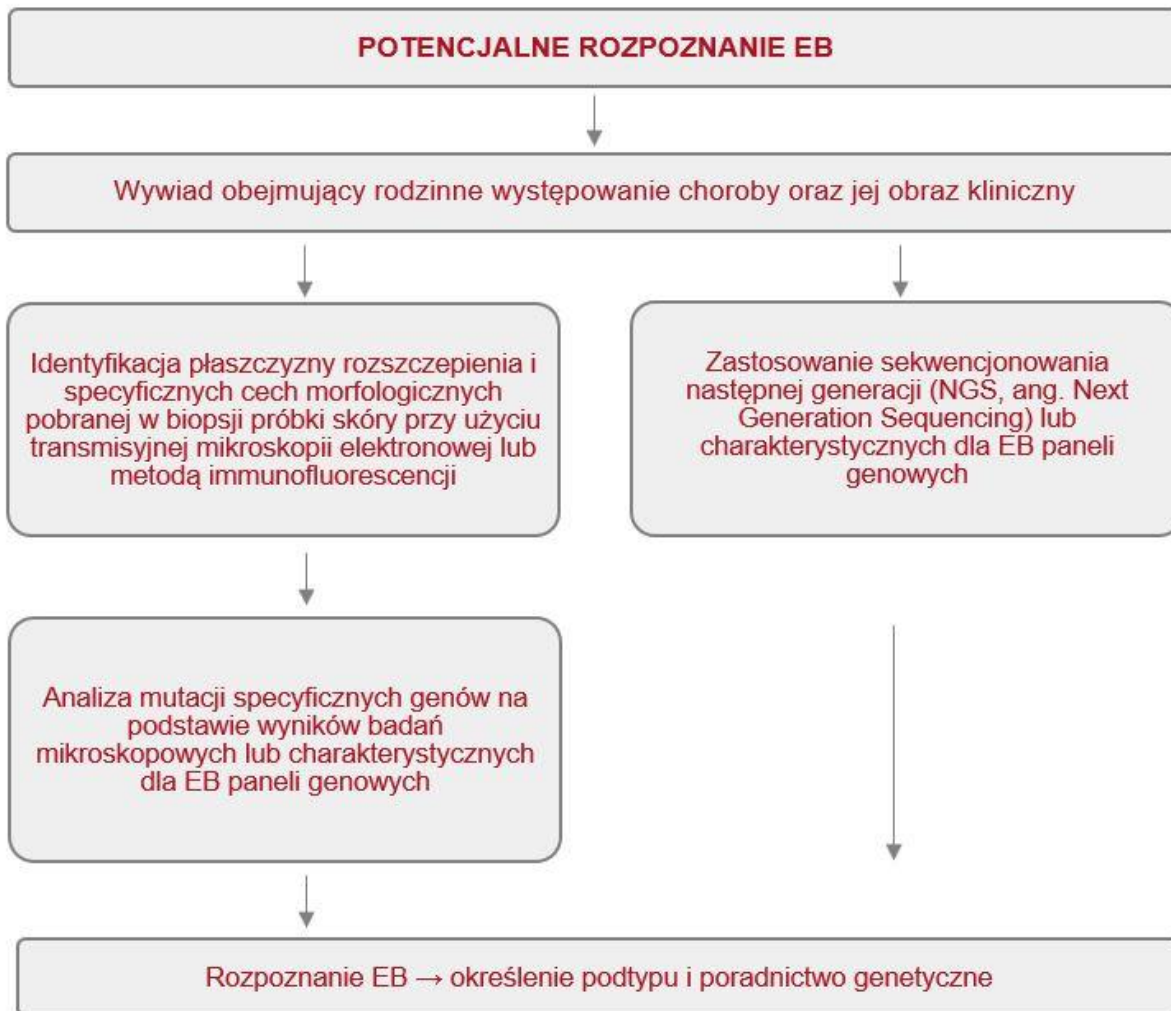
3.4. Rozpoznawanie

Potencjalne rozpoznanie EB w dalszym postępowaniu powinno objąć zebranie wywiadu (w tym rodzinnego) dotyczącego występujących objawów, chorób współistniejących, a następnie przeprowadzenie badania fizykalnego, w celu ustalenia kluczowych objawów, które mogą potwierdzić lub obalić wstępne wnioski uzyskane z wywiadu, wraz z ogólną oceną stopnia zaawansowania choroby. Następnie przeprowadza się dodatkowe badania diagnostyczne w celu wykluczenia innych możliwych rozpoznań.

W przypadku EB, częścią składową tego procesu są specjalistyczne techniki diagnostyczne, takie jak transmisyjna mikroskopia elektronowa (TEM, ang. *transmission electron microscope*) i immunofluorescencyjne znakowanie przeciwciał (IAM, ang. *immunofluorescence antigen mapping*) skóry dotkniętej chorobą oraz analizą genu podejrzanego o mutację [Bardhan 2020, MP 2017].

Na rysunku poniżej przedstawiono algorytm rozpoznawania EB.

Rysunek 4.
Algorytm rozpoznania *Epidermolysis bullosa*



Źródło: Bardhan 2020

Ocena histologiczna zmian przy użyciu mikroskopu świetlnego, stanowiąca rutynową praktykę w analizie biopsji skóry bez EB stanowi błędną praktykę, ze względu na niewystarczającą rozdzielczość obrazu, która jest wymagana do określenia płaszczyzny rozszczepienia komórek w skórze dotkniętej EB. Kluczowe znaczenie dla postawienia rozpoznania EB ma TEM i/lub IAM skóry - procedury te nie mogą być stosowane w przypadku próbek poddanych działaniu środków konserwujących i utrwalających, stosowanych w mikroskopii świetlnej [Bardhan 2020].

Wskazówki diagnostyczne dotyczące poszczególnych typów EB obejmują ponadto następujące aspekty:

- pęcherze i rogowacenie ograniczone do dłoni i podeszew wskazują na zlokalizowaną EBS, a rozległe rogowacenie dłoni i skupione, łukowate pęcherze, o kształcie przypominającym opryszczkę wskazują na ciężką postać EBS;
- chrypiący płacz po urodzeniu, rozległa ziarnina w okolicach ust, pach i szyi oraz ubytki szkliwa zębów oraz łożysk paznokciowych świadczą o JEB;
- mikrostomia, pseudosyndaktylia, przykurcze i blizny z tworzeniem się prosaków wskazują na ciężką postać DEB;
- fotowrażliwość i poikilodermia wskazują na zespół Kindlera [Bardhan 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Rodzaj mutacji genetycznej i jej konsekwencje dla ekspresji białka są bezpośrednio związane ze stopniem zaawansowania choroby [Has 2020, Mariath 2020].

EBS to najczęstsza postać choroby. U osób z łagodnym podtypem pojawiają się pęcherze na dłoniach i podeszwach stóp. W innych, cięższych podtypach, pęcherze występują na całym ciele. W zależności od podtypu choroby, inne objawy mogą obejmować:

- pogrubienie skóry na dłoniach i podeszwach stóp;
- szorstkie, zgrubiałe lub nieobecne paznokcie u rąk i nóg;
- pęcherze w jamie ustnej;
- zmiany w pigmentacji skóry [Bardhan 2020, HAS 2020, NIAMS 2017].

JEB charakteryzuje się zazwyczaj ciężkim przebiegiem choroby. U osób z najcięższą postacią mogą pojawić się otwarte pęcherze na twarzy, tułowi i nogach, które mogą ulec zakażeniu lub spowodować poważne odwodnienie z powodu utraty płynów. Pęcherze mogą również pojawić się w jamie ustnej, przełyku, żołądku, jelitach, układzie moczowym i narządach płciowych. U niemowląt pęcherze mogą być rozległe i prowadzić do przewlekłych ran przerostowych w wieku starszym.

Charakterystyczne jest ponadto ziarninowanie palców, twarzy i uszu. Inne objawy i problemy związane z chorobą mogą obejmować:

- szorstkie i zgrubiałe lub nieobecne paznokcie u rąk i nóg;
- pęcherze na skórze głowy lub utrata włosów z rozwinięciem blizn;
- niedożywienie wynikające z niedostatecznego spożycia kalorii i witamin z powodu pęcherzy w jamie ustnej i przewodzie pokarmowym;
- anemia;
- utrudniony i wydłużony w czasie przyrost masy ciała;
- słabo ukształtowane szkliwo zębów [Bardhan 2020, Has 2020, NIAMS 2017].

DEB charakteryzuje się innymi objawami, w zależności od tego, czy choroba jest dominująca czy recesywna, choć częste są również sytuacje w których objawy nakładają się. Ciężkie postacię podtypu recesywnego, który dominuje wśród chorych z DEB mogą prowadzić do uszkodzenia oczu, utraty zębów, powstawania pęcherzy w jamie ustnej i przewodzie pokarmowym, a także do przykurczy kończyn [Has 2020, NIAMS 2017]. Istnieje również wysokie ryzyko rozwoju raka skóry. Rak ten ma tendencję do szybszego wzrostu i rozprzestrzeniania się u osób z EB zdecydowanie szybciej niż u osób bez tej choroby.

W podtypie recesywnym objawy mogą obejmować:

- pęcherze zwykle pojawiają się na dużych powierzchniach ciała – w niektórych łagodniejszych przypadkach choroby, pęcherze mogą pojawiać się tylko na stopach, łokciach i kolanach;
- całkowita utrata paznokci lub zgrubienia na paznokciach;
- bliznowacenie skóry;
- prosaki;
- świąd;
- anemia;
- utrudniony i wydłużony w czasie przyrost masy ciała [Bardhan 2020, Has 2020, NIAMS 2017].

Podtyp dominujący charakteryzuje się następującymi objawami:

- pęcherze tylko na dłoniach, stopach, łokciach i kolanach;
 - zmiana kształtu paznokci lub ich utrata;
-

-
- prosaki;
 - pęcherze w jamie ustnej [Bardhan 2020, Has 2020, NIAMS 2017].

Zespół Kindlera nie ma żadnych podtypów, a pęcherze mogą powstawać we wszystkich warstwach skóry - pojawiają się zazwyczaj na dłoniach i stopach, a w ciężkich przypadkach rozprzestrzeniają się na inne części ciała, w tym na przełyk i pęcherz moczowy. Inne objawy to:

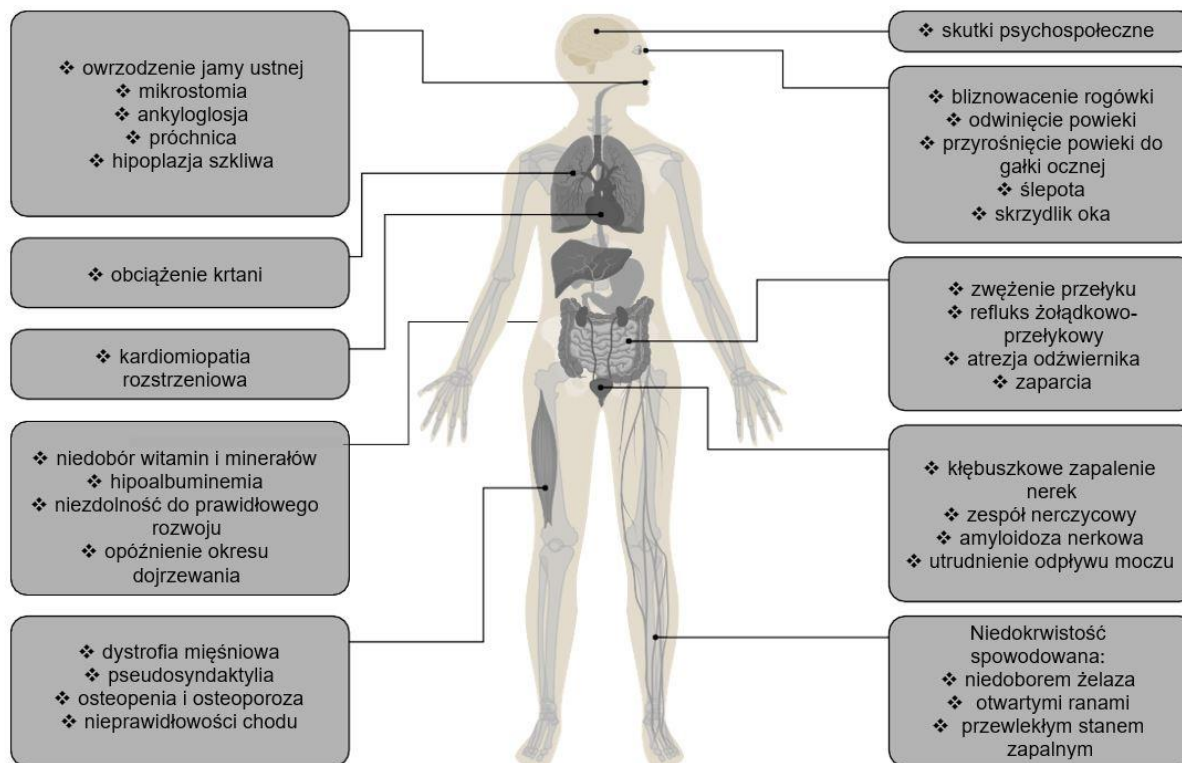
- cienka i pomarszczona skóra;
- blizny;
- prosaki;
- wrażliwość skóry na uszkodzenia słoneczne [Bardhan 2020, Has 2020, NIAMS 2017].

Zespół Kindlera jest rzadką odmianą EB, której głównymi cechami są kruchość skóry, pęcherze i fotowrażliwość we wczesnym dzieciństwie. Z wiekiem zmiany w obrębie fenotypu ewoluują, ustępują zmiany charakterystyczna dla okresu dzieciństwa, pojawia się poikiloderma, która objawia się rumieniem, przebarwieniami i hipopigmentacją, której towarzyszy zanik skóry, a także blizny śluzówkowo-skórne i hiperkeratoza dłoni. U niektórych osób występuje również zapalenie jelita grubego. W późniejszych stadiach powikłaniem zespołu Kindlera może być raki nabłonkowy, w tym rak skóry, inny niż czerniak. Zazwyczaj u dorosłych chorych rozwija się rak skóry w okolicy kończyn lub błony śluzowej, co rodzi pytanie o relatywny udział podatności na nowotwory, uwarunkowanej przez kindlinę 1, i czynników środowiskowych, takich jak promieniowanie UV, w etiopatologii raka skóry związanego z zespołem Kindlera [Bardhan 2020].

Objawy pozaskórne występują znacznie częściej w ciężkich postaciach EB i bardzo często mogą być utożsamiane z powikłaniami chorobowymi. W przebiegu JEB może rozwijać się choroba śródmiąższowa płuc oraz zespół nerczycowy, a w ciężkiej recesywnej DEB mikrostomia, ankyloglosja i pseudosyndaktylia [Bardhan 2020].

Na schemacie poniżej przedstawiono objawy pozaskórne EB.

Rysunek 5.
Objawy pozaskórne EB



Źródło: Bardhan 2020

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Gojenie się ran jest kluczowym zagadnieniem w EB ze względu na zakres rozprzestrzenienia się zmian i bezpośredni ich wpływ na stopień powikłań i dalsze rokowanie. Gojenie się ran przebiega w czterech ściśle skoordynowanych, nakładających się na siebie fazach: hemostazy, zapalenia, proliferacji i odbudowy, z których trzy ostatnie są silnie zaburzone w EB. Kruchość skóry i w konsekwencji nawracające tworzenie się pęcherzy – zwłaszcza w miejscach łatwo ulegających urazom - powodują utrzymywanie się stanu zapalnego, w którym rana łatwo ulega zakażeniu i jeszcze bardziej wydłuża proces gojenia. Trwała kolonizacja zakażonej i uszkodzonej skóry (na przykład przez gatunki *Staphylococcus* i *Streptococcus*) może odgrywać istotną rolę w wywoływaniu trwałego zapalenia rany poprzez aktywację wrodzonych i nabytych mechanizmów immunologicznych [Bardhan 2020].

Podkreśla to złożoną formę oddziaływania ze sobą procesów zapalnych w przebiegu niedokrwistości i roli odpowiedniej podaży składników odżywczych, wskazując na konieczność traktowania tych aspektów w sposób holistyczny [Bardhan 2020, Reimer 2019].

Rak kolczystokomórkowy skóry w przebiegu EB

Niektóre typy EB (przede wszystkim JEB i recesywna postać DEB) wiążą się ze znacznie zwiększonym ryzykiem rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry (SCC, ang. *squamous-cell carcinoma*) szczególnie w przypadku długotrwałego i wymagającego procesu gojenia się rany. SCC, będący konsekwencją powikłań u chorych z EB jest zazwyczaj bardziej agresywny, niezależnie od konwencjonalnej klasyfikacji. W szczególności, chorzy z ciężką recesywną DEB mają wysokie ryzyko wczesnego zgonu w związku z przerzutami ze skórno SCC – osiąga ono >87% w wieku 45 lat [Bardhan 2020].

Zwiększona częstość występowania i agresywny charakter SCC, stanowiącego powikłanie recesywnego DEB prawdopodobnie wynika z pronowotworowego mikrośrodowiska napędzanego, przynajmniej częściowo, przez podwyższony poziom TGFβ, który w standardowych warunkach jest tłumiony przez kolagen typu VII. Tłumienie aktywności TGFβ oraz tłumienie aktywności miofibroblastów, która może być konsekwencją podwyższonego TGFβ jest przedmiotem badań potencjalnych ścieżek terapeutycznych w recesywnej postaci DEB. Ostatnie badania wskazują na potencjalną rolę flory bakteryjnej w rozwoju SCC dla recesywnej postaci DEB, ale konieczne są dalsze badania. Podobnie, skład i zmiany w nacieku komórkowym w recesywnym DEB są w dużej mierze niescharakteryzowane, a to, czy procesy te mają charakter supresyjny czy wspomagający, pozostaje do ustalenia [Bardhan 2020].

Wobec braku możliwości leczenia EB, obecne strategie postępowania skupiają się na łagodzeniu objawów i zapobieganiu powikłaniom. Ze względu na zmienny charakter potencjalnych trudności powiązanych z EB, niezbędny jest wielodyscyplinarny zespół obejmujący wszystkich odpowiednich specjalistów. W ostatnich latach oczy ekspertów zwróciły się w kierunku terapii komórkowych oraz genowych, mających na celu skorygowanie nieprawidłowości molekularnych, leżących u podstaw choroby, co daje nadzieję na skuteczniejsze i trwalsze leczenie [Bardhan 2020].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Postać skórna EB

Opieka nad skórą w EB obejmuje zapobieganie urazom i powstawaniu pęcherzy, szczególnie u noworodków, u których należy zadbać o to, aby uniknąć niepotrzebnych uszkodzeń, na przykład sztywnych zacisków do pępowiny, plastikowych opasek identyfikacyjnych lub ścinania skóry podczas nakłuwania pięty. Zaleca się karmienie dziecka w ubraniu założonym na lewą stronę, aby uniknąć otarć od szwów i metek, jak również unikanie inkubatora, jeżeli to możliwe, aby zapobiec zwiększonej kruchości skóry z powodu ciepła i wilgoci. U starszych niemowląt, dzieci i dorosłych nadal istnieje potrzeba unikania nadmiernych urazów, szczególnie w przypadku EBS, gdzie stopy są narażone na tarcie i powstawanie pęcherzy [Bardhan 2020].

W celu ochrony skóry przed urazami (np. kolana i kostki w DEB, w którym skóra ma tendencję do tworzenia się pęcherzy po uderzeniach, a nie w wyniku tarcia) można stosować specjalistyczne opatrunki. Wybór opatrunku zależy od wielu czynników, takich jak miejsce urazu, rodzaj EB, obecność infekcji czy stopień odczuwanego bólu. W przypadku bardzo delikatnej skóry może być konieczny miękki opatrunek silikonowy lub lipokoloidowy z wtórnym opatrunkiem piankowym. Pomimo tego, infekcje wciąż pozostają częstym zjawiskiem w przypadku ran w przebiegu EB. Pomocne mogą być regularne kąpiele, zwłaszcza z dodatkiem środków antybakteryjnych, a także maści lub żele. Miejscowe stosowanie antybiotyków powinno być krótkoterminowe ze względu na problemy z opornością bakterii. Antybiotyki ogólnoustrojowe powinny być zarezerwowane dla sytuacji, w których środki miejscowe nie są w stanie zaradzić kolonizacji w ranie lub w przypadku wystąpienia ogólnoustrojowych zaburzeń spowodowanych zakażeniem. Kontrola mikrobiologiczna ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia tkanki łącznej lub rozsianej bakteriemii (w przeciwieństwie do fungemii, która jest mniej prawdopodobna). Nadmierne ziarninowanie ran nie jest rzadkością w DEB oraz JEB, zwłaszcza w ciężkiej odmianie JEB. Krótkotrwałe stosowanie silnie lub bardzo silnie działających sterydów miejscowych może również być korzystną praktyką [Bardhan 2020].

Rak kolczystokomórkowy skóry w przebiegu EB

Leczeniem z wyboru jest szerokie miejscowe wycięcie guza, chociaż SCC w przypadku EB jest zwykle agresywny i często daje przerzuty mimo zachowania czystych marginesów

chirurgicznych. Inne metody leczenia, takie jak radioterapia i konwencjonalna chemioterapia, są zazwyczaj ograniczone do leczenia paliatywnego. Dowody na skuteczność nowych terapii biologicznych, takich jak zastosowanie antagonistów EGFR lub inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego, są obecnie ograniczone [Bonamonte 2022].

Tradycyjne metody leczenia EB koncentrują się na łagodzeniu objawów i ochronie bariery skórnej poprzez miejscowe opatrywanie ran i unikanie urazów. Jednakże genetyka molekularna zrewolucjonizowała identyfikację heterogenności genetycznej w EB i podkreśliła cechy fizjologicznie złożonych zespołów oraz konsekwencje mutacji w poszczególnych genach. Dlatego też interdyscyplinarne podejście, mające na celu opracowania przyszłych terapii doprowadziło do podjęcia przedklinicznych i klinicznych badań opartych na genach i komórkach, których celem jest leczenie EB. Takie badania koncentrują się na terapii genowej, odczytywaniu kodonów przedwczesnego zakończenia, terapii komórkowej, terapii zastępczej białek oraz wykorzystaniu oligonukleotydów antysensownych w celu ułatwienia pomijania eksonów zawierających mutacje. Oprócz terapii genowych i komórkowych, proteomiczne analizy patofizjologii pomogły zidentyfikować sposoby leczenia w różnych chorobach, takich jak recesywna postać DEB, gdzie losartan został zastosowany w celu zakłócenia wtórnych efektów dysregulacji TGF- β , redukując stan zapalny i zwłóknienie związane z recesywną postacią DEB, w celu poprawy jakości życia chorych. Wraz z pojawieniem się sekwencjonowania następnej generacji, odkrycie nowych genów otwiera kolejną drogę dla opracowania celowanych środków terapeutycznych, które nie tylko otworzą drogę do wyleczenia EB, ale potencjalnie wielu innych dziedzicznych zaburzeń [Harvey 2022].

Podsumowując, w leczeniu postaci skórnej EB monitorowanie postępów choroby polega na kontrolowaniu powstawania nowych pęcherzy, otarć oraz efektów leczenia ran. W czasie leczenia, ważna jest odpowiednia ochrona skóry przed nowymi urazami, dobrana w zależności od stanu i potrzeb chorego. Pomimo zwiększonej ochrony skóry przed urazami, ma ona tendencję do tworzenia pęcherzy po uderzeniach oraz wciąż częstym zjawiskiem pozostają zakażenia ran. Z tego powodu, ważne jest monitorowanie nowych zmian skórnych oraz zapobieganie urazom. Dodatkowo, w przypadku wystąpienia zakażenia, istotna jest kontrola mikrobiologiczna, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia rozsianej bakteremii lub zapalenia tkanki łącznej. Monitorowanie postępów leczenia umożliwia także dobór odpowiednich opatrunków (np. opatrunków transparentnych), dzięki którym widoczne są postępy gojenia ran. W czasie leczenia, niezbędna jest również dobra i otwarta komunikacja między rodzicami

i lekarzami, która znacznie umożliwia właściwy dobór środków przeciwbólowych szczególnie u chorych noworodków i niemowląt [Bardhan 2020, Diem 2020].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Informacje na temat epidemiologii EB są mocno ograniczone, a dane opierają się głównie o Amerykański Rejestr EB (NEBR, ang. *National Epidermolysis Bullosa Registry*) [EMA EPAR 2022]. Dane z NEBR przedstawiają ogólną częstość występowania EB w Stanach Zjednoczonych na poziomie 11,1/ milion żywych urodzeń, gdzie zachorowalność oscyluje na poziomie około 1/51 000 żywych urodzeń. Inne szacunki określają częstość występowania EB na 1/20 000 żywych urodzeń, przy czym w Stanach Zjednoczonych dotkniętą tą chorobą jest około 30 000 osób [Bruckner 2020].

W różnych krajach na całym świecie odnotowano niejednorodne informacje, w kontekście wskaźników zachorowalności na EB, z wartościami od 4,0 do 54,0/milion mieszkańców (Wielka Brytania, Nowa Zelandia, Holandia), co odzwierciedla różnice w populacjach i źródłach danych [Baardman 2021]. Zapadalność na EB w Rumunii wynosi 25 przypadków na 1 milion noworodków. Szacuje się, że w całej Unii Europejskiej EB występuje u mniej niż 50 osób na 1 milion, co odpowiada mniej niż 25 000 chorym na terenie UE [Dănescu 2015, EMA EPAR 2022].

Postać dystroficzna EB występuje najczęściej, z częstością 1-9/milion żywych urodzeń. Postać graniczna EB występuje rzadziej, z częstością <1/milion żywych urodzeń [Bodemer 2022, Raport AOTMiT 2023]. W oparciu o 15-letnią obserwację danych z francuskiego krajowego rejestru chorób rzadkich (BNDMR), oszacowano, że zachorowalność na EB we Francji wynosiła 12,7/milion, przy czym najczęściej rozpoznawanym typem był DEB (6,2/milion), co kontrastuje z innymi krajami, w których dominuje EBS. Ten wynik może wynikać z faktu, że łagodniejsze przypadki EBS były rzadziej kierowane do ośrodków specjalistycznych. Pomimo różnic pomiędzy typami EB, średnia mediana odstępów pomiędzy wizytami wynosiła ≤8 miesięcy u dzieci we wszystkich grupach wiekowych, co odzwierciedla potrzebę częstej opieki medycznej w okresie dzieciństwa. U dorosłych znacznie krótsze odstępy między wizytami obserwowano u chorych z DEB (5,5 miesiąca) i JEB (6,1 miesiąca) w porównaniu z innymi typami (11-14 miesięcy) [Bodemer 2022].

Zgodnie z danymi z 2023 roku w Polsce 100 osób choruje na pęcherzowe oddzielanie się naskórka, w tym 70 chorych to dzieci i młodzież. Roczna liczba nowych zachorowań w Polsce

w przypadku JEB szacowana jest na 1/100 000, a w przypadku RDEB na 1/50 000 żywych urodzeń [Raport AOTMiT 2023].

W porównaniu z innymi głównymi rodzajami EB, JEB jest najrzadszą postacią choroby, z szacowaną częstością występowania 2,68 na 1 000 000 żywych urodzeń i chorobowością 0,5 na 1 000 000. Ponieważ najcięższe formy wiążą się z wczesną śmiertelnością, szacunki dotyczące zachorowalności i chorobowości mogą być niedoszacowane [Fine 2016].

Częstość występowania i chorobowość DEB zostały oszacowane odpowiednio na poziomie 6,65 i 3,3 na 1 000 000 żywych urodzeń, przy czym częstość występowania formy dominującej i recesywnej jest dość podobna (odpowiednio 1,5 i 1,4 na 1 000 000). Częstość występowania przypadków DEB bez określonego wzoru dziedziczenia wynosi 0,4 na 1 000 000 [Fine 2016].

Dane dotyczące stopnia i zakresu obciążenia chorobą chorych jednoznacznie wskazują na fakt poważnych ograniczeń w funkcjonowaniu i aktywności społecznej, jakich doświadczają chorzy. Często wymagają oni hospitalizacji, której skutkiem są bloki opuszczonych dni szkoły lub pracy. Ponadto dzieci z ciężkimi postaciami choroby, takimi jak DEB i JEB, nie są w stanie przeżyć normalnego dzieciństwa, ze względu na fakt, iż życie rodzinne zdominowane jest przez rutynowe leczenie ran i wizyty u specjalistów. Znaczne obciążenie związane jest z rozległymi ranami, towarzyszącym im bólem i świądem oraz licznymi chorobami współistniejącymi, takimi jak infekcje, niedokrwistość, przykurcze, trudności w chodzeniu, na które najbardziej narażeni są chorzy z recesywną postacią DEB. Znajdują się oni w grupie zwiększonego ryzyka przedwczesnej śmierci z powodu zapalenia płuc, sepsy, niewydolności wielonarządowej, a także rozwinięcia SCC. Stwierdzono, że największa częstość występowania SCC w EB występuje u chorych z RDEB, a nowotwór pojawia się przede wszystkim w kończynach górnych i dolnych oraz w miejscach z przewlekłymi ranami, co jeszcze bardziej wskazuje na istotę stosowania specjalistycznych środków naskórnych. Wreszcie, chorzy z recesywną postacią DEB są częściej eksponowani na zaawansowane operacje w celu opanowania choroby, dotyczące chociażby poszerzenia przełyku, założenia rurki gastrostomijnej, a także amputacji kończyn. Około 1 na 4 chorych z recesywną postacią DEB nie poddaje się badaniom diagnostycznym, a 1 na 3 nie poddaje się analizie genetycznej, chociaż oba te badania są zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej [Feinstein 2018, Has 2020a, Mellerio 2023]. Stanowi to kontrast w stosunku do USA i wielu krajów Europy Zachodniej, gdzie zdecydowana większość chorych z RDEB jest poddawana genotypowaniu.

Identyfikacja mutacji sprawczej poprzez badanie genetyczne zapewnia chorym ostateczne rozpoznanie, ocenę rokowania i potencjalne włączenie do badań klinicznych [Tang 2021].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Filsuvez®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ran u chorych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez polskie i zagraniczne organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych z EB.

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
Denyer 2017	2017 [Denyer 2017]	Zalecenia dotyczące pielęgnacji skóry i ran w pęcherzowym oddzielaniu się naskórka
PTLR 2020	2020 [PTLR 2020]	Zalecenia dotyczące miejscowego postępowania w ranach niezakażonych, zagrożonych zakażeniem oraz zakażonych
ERN 2021	2021 [Has 2021]	Leczenie ran w pęcherzowym oddzielaniu się naskórka

² PTLR – Polskie Towarzystwo Leczenia Ran; ERN – ang. *European Reference Network for Rare and Undiagnosed Skin Diseases* – Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich i Niezdiagnozowanych Chorób Skóry

Optymalne postępowanie u chorych obciążonych pęcherzowym oddzieleniem się naskórka powinno być rozumiane holistycznie jako specjalistyczna opieka wielodyscyplinarnego zespołu, przeszkolonego w zakresie technik postępowania w EB. Ponadto w wytycznych zwraca się uwagę na konieczność umiejscowienia w tym zespole osób chorych i ich opiekunów, ponieważ to przede wszystkim ich zaangażowanie determinuje wybór strategii leczenia, a tym samym jego powodzenie i poprawę jakości życia. Ponadto podczas wyboru strategii leczenia ran należy równoważyć jej skuteczność, ale również preferencje chorego, jakość życia i opłacalność terapii [Denyer 2017].

W wytycznych klinicznych wskazuje się na konieczność podjęcia działań mających na celu regularną ocenę skóry i ran. Postępowanie musi być dostosowane zarówno do postaci EB, jak i charakterystyki rany oraz powinno uwzględniać takie kwestie jak ochrona przed możliwym zakażeniem oraz urazem [Denyer 2017].

Podstawową zasadą leczenia zmian chorobowych w EB jest stosowanie atraumatycznych opatrunków zapobiegających powstawaniu pęcherzy oraz uszkodzeń skóry i łożyska rany [Denyer 2017]. Leczenie obejmuje również miejscowe zwalczanie zakażeń, jeśli do nich dojdzie [Denyer 2017].

Leczenie ran w EB obejmuje standardowe postępowanie z ranami zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran. Rany dzieli się na niezakażone, zagrożone zakażeniem oraz zakażone i w zależności od ich rodzaju wybiera się sposób postępowania. Rany niezakażone w trakcie gojenia należy oczyszczać za pomocą lawaseptyku z surfaktantem i regularnie monitorować ich stan. Ponadto na rany należy stosować opatrunki w celu ochrony przed zakażeniem. W przypadku zakażenia ran konieczne jest wprowadzenie leczenia miejscowego za pomocą środków antyseptycznych oraz specjalistycznych opatrunków z substancjami przeciwdrobnoustrojowymi. Jeśli zakażenie jest poważne, wprowadza się również doustną antybiotykoterapię [PTLR 2020].

Zgodnie z wytycznymi PTLR podstawy sposobu postępowania w leczeniu ran określa strategia *TIME*:

- T (ang. *tissue debridement*) – ocena stanu i oczyszczenie rany;
 - I (ang. *infection and inflammation control*) – monitorowanie zakażenia i rozwoju procesu zapalnego;
 - M (ang. *moisture balance*) – utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności rany;
 - E (ang. *edges, epidermization stimulation*) – ochrona brzegów rany i stymulacja naskórkowania [PTLR 2020].
-

Celem oczyszczenia jest utrzymanie czystego środowiska rany, a proces oczyszczania często polega na chirurgicznym opracowaniu rany. Kontrola zakażeń polega na ograniczeniu rozwoju drobnoustrojów za pomocą środków antyseptycznych, które zalecane są zarówno profilaktycznie, jak i w leczeniu zakażeń. Utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności osiąga się za pomocą opatrunków hydrożelowych lub terapii podciśnieniowej (NPWT, ang. *negative pressure wound therapy*) i ma na celu kontrolę wysięku i maceracji, ograniczenie bólu, a także zachowanie równowagi enzymatycznej. Właściwe postępowanie z brzegiem rany umożliwia natomiast szybsze naskórkowanie oraz usunięcie zanieczyszczeń [PTLR 2020].

Ponadto należy dołożyć wszelkich starań, aby ograniczyć do minimum intensywny świąd występujący w EB, a tym samym zminimalizować drapanie, które prowadzi do dalszych uszkodzeń skóry. Ponadto, istotnym jest zapewnienie odpowiedniego odżywienia chorego, w tym żywienia dojelitowego, jeśli stan chorego tego wymaga [Denyer 2017].

W odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do analizowanej interwencji. Może być to spowodowane, niedawnym wprowadzeniem produktu leczniczego Filsuvez® do obrotu (21.06.2022 r.) i brakiem wytycznych klinicznych dla analizowanego wskazania wydanych po 2021 roku. Warto jednak zaznaczyć, że większość ekspertów uznaje, że efekt działania produktu leczniczego Filsuvez® jest istotny szczególnie z punktu widzenia tak specyficznej jednostki chorobowej jak EB, gdzie każda marginalna poprawa ma istotne znaczenie kliniczne dla regeneracji ran [EMA EPAR 2022, ChPL Filsuvez].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo wytyczne kliniczne, dotyczące możliwych sposobów leczenia ran w pęcherzowym oddzielaniu się naskórka.

Tabela 1.
Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia ran w EB

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
Denyer 2017	Ogólne zalecenia dla opatrywania ran	W ciężkich przypadkach EB zdolność do gojenia się ran może być ograniczona przez niedożywienie, anemię, świąd i ból i powinna być odpowiednio leczona. Należy stosować opatrunki atraumatyczne, aby zapobiec dalszemu powstawaniu pęcherzy, uszkodzeniom skóry i łożyska rany. Podczas usuwania przylegających opatrunków lub ubrań należy stosować silikonowe środki do usuwania kleju medycznego. Nienaruszone pęcherze powinny być opatrzone i zdrenowane [4D].
	Miękki silikonowy opatrunek	Pomimo braku oceny produktu, szeroko stosowany i akceptowany w leczeniu pęcherzowego oddzielania się naskórka [4D].
	Polimerowy opatrunek	Ograniczona liczba chorych i dowody ze studium przypadku w stosowaniu polimerowych opatrunków [3D].
	Miód	Studium przypadku pojedynczego chorego z całkowitym wygojeniem się odpornej rany, niereagującej na wcześniejsze interwencje [3D].
	Kąpiele solankowe zmniejszające ból	Opinia eksperta z 2010 r. Retrospektywne badanie obserwacyjne z 2015 r., w którym 21 chorych wykazało znaczne zmniejszenie bólu i pewne zmniejszenie innych objawów związanych z raną [2+C/√].
	Lipidowo-koloidowy opatrunek	W badaniu obejmującym 20 chorych z różnymi postaciami EB zgłoszono poprawę jakości życia i gojenia ran [3D].
	Opatrunki biologiczne, w tym alloprzeszczepy ze zwłok, błona owodniowa, żel z płytek krwi pępowinowej, alloprzeszczepy hodowanych keratynocytów, substytut skóry kolagenu typu 1, niebiologiczne substytuty skóry*	Wiele interwencji obejmowało niewielką liczbę chorych lub było pojedynczymi studiami przypadków, z wyjątkiem niektórych badań dotyczących zastępowania sztucznej skóry, które obejmowały większą liczbę chorych. We wszystkich zgłoszono poprawę gojenia i/lub zmniejszenie objawów związanych z raną. W jednym z badań, dotyczących hodowanych alloprzeszczepów keratynocytów odnotowano niewielką korzyść kliniczną z ich stosowania [2+/3C/D].
Żel keratynowy	W jednym z badań, spośród 10 chorych z różnorodnymi formami uogólnionego EB 6 chorych zgłosiło szybsze gojenie, u 2 chorych żel był nieskuteczny, a 2 chorych zgłosiło zwiększony świąd. W kolejnym badaniu, u jednego chorego nastąpiła poprawa w gojeniu. W przypadkach, w których gojenie zgłaszano szybciej, leczone obszary uważano za bardziej odporne na uszkodzenia [3D].	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	Ogólnoustrojowy czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)*	W badaniu pilotażowym obejmującym 7 chorych z DEB u wszystkich wykazano redukcję wielkości rany i częstości powstawania pęcherzy/erozji [2+C].
	Ablacyjny zabieg z użyciem lasera frakcyjnego, metoda <i>resurfacing*</i>	Studium przypadku jednego chorego, leczenie rany przewlekłej prowadzące do prawie całkowitego wygojenia po 8 tygodniach [3D].
	Ogólnoustrojowy trimetoprim	W prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym PLC badaniu naprzemiennym, w którym wzięło udział 7 chorych z RDEB z 42 ranami, 6 chorych wykazało ponad 50% zmniejszenie rozmiaru rany przewlekłej. W grupie kontrolnej 2 z 7 chorych wykazało podobny wynik. Wyniki badania są ograniczone ze względu na jego małą liczebność [2+C].
	Fiołek goryczki*	Możliwe stosowanie u chorych z odmianą <i>non-Herlitz</i> granicznej postaci pęcherzowego oddzielania się naskórka. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu pilotażowym, w którym brało udział 5 chorych z odmianą <i>Dowlinga-Meary</i> postaci zwykłej EB odnotowano zmniejszenie powstawania pęcherzy. Wyniki badania są ograniczone ze względu na jego małą liczebność [2+D].
	Przeszczepianie skóry metodą <i>punch grafting*</i>	Możliwe stosowanie u chorych z odmianą <i>non-Herlitz</i> granicznej postaci pęcherzowego oddzielania się naskórka. W retrospektywnej analizie u 4 chorych z 23 zmianami owrzodzeniowymi całkowite wygojenie odnotowano w 16 zmianach, w 7 zmianach nastąpiła poprawa, z czego 2 zmiany powróciły po 3 miesiącach [3D].
	Doustny 3-galusan epigallokatechiny_	W randomizowanym, krzyżowym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym PLC u 16 chorych z RDEB odnotowano poprawę gojenia i zmniejszenie liczby pęcherzy, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej [3D].
	Talidomid	W badaniu z udziałem 2 chorych z recesywną postacią DEB wykazano zmniejszenie świądu i lepsze gojenie ran [3D].
	Kolagen rybi	W ograniczonym studium przypadku wykazano poprawę gojenia [3D].
PTLR 2020	Oczyszczanie chirurgiczne / mechaniczne	Procedura chirurgicznego oczyszczenia rany (ang. <i>debridement</i>) polega na usuwaniu martwicy i redukcji biofilmu, często jest stosowana w przypadku bakteryjnego zakażenia rany. Wiąże się jednak z ryzykiem zwiększonego krwawienia oraz bólem. Do mechanicznego oczyszczania rany coraz częściej stosuje się gąbki poliuretanowe oraz lawaseptyki zawierające surfaktant, a także opatrunki monofilamentowe. Takie oczyszczanie jest mniej bolesne niż zabieg chirurgiczny.
	Nekrektomia enzymatyczna	Nekrektomię enzymatyczną stosuje się wraz z chirurgicznym oczyszczaniem rany w wybranych przypadkach. Do jej przeprowadzenia wykorzystuje się preparaty zawierające enzymy proteolityczne, np. kolagenazę w celu upłynnienia tkanek martwiczych.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
		<p>Substancji enzymatycznych nie wolno stosować z opatrunkami zawierającymi metale lub detergenty, które hamują działanie enzymów.</p> <p>Metoda zalecana zwłaszcza w przypadku małych, głębokich ran oparzeniowych leczonych w warunkach ambulatoryjnych, jednakże kosztowna. Dodatkowo można ją stosować jedynie na ograniczoną powierzchnię.</p>
	Larwoterapia	<p>Larwy <i>Lucilia sericata</i> wydzielają enzymy rozpuszczające tkanki martwicze i powodujące usunięcie mikroorganizmów. Zaletą jest wysoka selektywność terapii do uszkodzonych tkanek. Larwoterapia może być stosowana razem z opatrunkami antyseptycznymi.</p>
	Ultradźwięki	<p>Ultradźwięki o niskiej częstotliwości pozwalają na oczyszczenie włókniaka oraz redukcję biofilmu w dnie rany. Są zalecaną alternatywą dla chirurgicznego oczyszczania ran i larwoterapii.</p>
	Lawaseptyki	<p>Lawaseptyki to preparaty stosowane w celu oczyszczania ran. Zalicza się do nich sól fizjologiczną oraz roztwór Ringera, jednak sól fizjologiczna prawdopodobnie powoduje wzrost proliferacji komórek mezotelialnych, zaburzenia układu fibrynolizy oraz spadek aktywności IL-6, a tym samym wpływa niekorzystnie na regenerację tkanek.</p> <p>Lawaseptyki stosowane są do wypłukiwania rany, a także do zwilżania opatrunku. Zaleca się, aby w składzie lawaseptyku znajdował się surfaktant, który umożliwia destabilizację biofilmu. Najczęściej stosowane surfaktanty to betaina, etyloheksylogliceryna (oxadermol) i poloksamer. Lawaseptyk nie powinien wpływać negatywnie na proces gojenia i charakteryzować się niską cytotoksycznością, nie powinien także wchodzić w interakcje z substancjami zawartymi w opatrunkach oraz powodować dolegliwości bólowych podczas aplikacji. Lawaseptyk powinien charakteryzować się przedłużonym działaniem oraz nie powinien rozkładać się po wpływie pH rany.</p> <p>Najczęściej stosuje się preparaty, które zawierają dodatek substancji przeciwdrobnoustrojowej: dichlorowodorek oktenidyny, poliheksanidyna, podchloryn. Obecnie w lawaseptyce ran przewlekłych preferowanymi preparatami są 0,05% roztwory oktenidyny + etyloheksylogliceryna (oxadermol) lub poliheksanid w połączeniu z betainą, płynem Ringera lub poloksamerem oraz podchloryn (które nie zawierają surfaktantów).</p>
	NPWT	<p>NPWT stosuje się w połączeniu ze środkami przeciwdrobnoustrojowymi. NPWT pobudza proces gojenia ran. Dopuszczalne jest stosowanie wielu substancji, zarówno lawaseptyków, jak i antyseptyków (m.in. 0,9% NaCl, oktenidyny, oliheksanidyny, roztworów zawierających kwas octowy bądź podchloryn).</p> <p>W przypadku antyseptyków zawierających oktenidynę należy uwzględnić ryzyko wystąpienia martwicy aseptycznej w razie zbyt długiego kontaktu z tkanką. Ważne jest, aby czas wprowadzania oktenidyny (<i>dwell time</i>) wynosił maksymalnie 3 min.</p> <p>Zaleca się, aby leczenie prowadzić 4–8 dni przy 2 cyklach NPWT dziennie. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących czasu trwania zabiegu oraz jego częstotliwości, co zapewnia bezpieczeństwo i skuteczność leczenia.</p>
Antyseptyki	<p>Antyseptyki stosuje się w profilaktyce zakażeń oraz zapobieganiu ich nawrotom, a także w leczeniu ran zakażonych. Leki odkażające powinny charakteryzować się szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego oraz niską cytotoksycznością. Antyseptyki stosuje się często w połączeniu ze specjalistycznymi opatrunkami zawierającymi substancje przeciwdrobnoustrojowe. Takie skojarzenie stosuje się w przypadku pogorszenia stanu klinicznego rany lub w przypadku, gdy wyniki laboratoryjne oraz objawy kliniczne sugerują rozprzestrzeniające się zakażenie. Jeśli u chorego brak objawów</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
		<p>zakażenia uogólnionego, ale rany przewlekłe z obecnym zakażeniem nie wykazują zmniejszenia zakażenia, stanu zapalnego oraz gojenia, to po 14 dniach leczenia preparatem odkażającym i opatrunkiem z substancją przeciwbakteryjną należy ocenić stan chorego i rany oraz rozważyć stosowanie leczenia antybiotykiem ogólnoustrojowym.</p> <p>W przypadku ustąpienia objawów zakażenia, rozpoczęcia gojenia się rany lub obecności działań niepożądanych antyseptyku, stosowanie preparatu należy przerwać.</p> <p>Do najczęściej stosowanych antyseptyków na rany należą: oktenidyna, podchloryny, poliheksanidyna (PHMB), powidon jodu (PVP-I), kwas fusydowy i srebro. Do substancji niezalecanych w leczeniu ran należą: roztwór Rivanolu, chlorheksydyna, roztwór wody utlenionej i nadmanganian potasu.</p> <p>Oktenidyna wykazuje skuteczność wobec biofilmu wytworzonego przez patogeny często powodujące zakażenie rany, takie jak <i>Pseudomonas aeruginosa</i> i <i>Staphylococcus aureus</i> oraz hamuje formowanie biofilmu przez <i>Acinetobacter baumannii</i>, w tym szczepy wielolekooporne. Oktenidyna nie wykazuje działania genotoksycznego i kancerogennego. Ponadto wykazuje niski potencjał cytotoksyczny wobec komórek gospodarza. W produktach leczniczych o działaniu antyseptycznym stosowanych w leczeniu ran chlorowoderek oktenidyny jest wykorzystywany w stężeniu 0,1% w połączeniu z fenoksyetanolem w stężeniu 2,0%.</p> <p>Podchloryny są bezpieczne dla tkanek, wykazują się wysoką tolerancją tkankową oraz niską cytotoksycznością w stężeniach nieprzekraczających 0,006% NaOCl i HOCl lub dla substancji jednoskładnikowej 0,06% NaOCl. Zalecane są jako środki do oczyszczania i odkażania ran głębokich, pourazowych oraz ran przewlekłych. Związki te wykazują szerokie działanie przeciwdrobnoustrojowe, obejmujące bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, wirusy, grzyby i przetrwalniki bakteryjne.</p> <p>Poliheksanidyna wykazuje szerokie spektrum działania, które obejmuje zarówno bakterie Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie oraz grzyby i niektóre wirusy. Środki na bazie PHMB w Polsce dostępne są w stężeniu 0,1%, z dodatkiem surfaktantu (poloksamer, betaina) oraz w stężeniach 0,02% i 0,04 % w połączeniu z roztworem Ringera. Dostępne są również produkty w postaci żelu, a także opatrunków aktywnych. PHMB można stosować z opatrunkami zawierającymi srebro.</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania PHMB to: płukanie jamy otrzewnej, stosowanie w przestrzeni pozaotrzewnowej, stosowanie na chrząstkę szklistą i struktury OUN. Poliheksanidyna jest również przeciwwskazana w okresie pierwszych 4 miesięcy ciąży. W późniejszym okresie ciąży należy dokładnie określić stosunek korzyści do ryzyka.</p> <p>Powidon jodu wykazuje szerokie działanie przeciwdrobnoustrojowe, obejmujące bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, wirusy, grzyby i pierwotniaki. Wykazuje szybkie działanie. Dodatkowo może hamować wydzielanie mediatorów procesu zapalnego oraz powodować inaktywację enzymów działających destrukcyjnie na tkanki gospodarza. Nie powinien być stosowany w okresie ciąży i karmienia piersią oraz u chorych w wieku <12 lat.</p> <p>Kwas fusydowy jest naturalnym lipofilnym antybiotykiem stosowanym miejscowo, jednak powoduje szybkie narastanie oporności, w tym także oporności krzyżowej na inne związki przeciwdrobnoustrojowe.</p> <p>Srebro najczęściej stosuje się wraz z opatrunkiem aktywnym na rany przewlekłe. Mimo powszechnego stosowania charakteryzuje się wysoką skutecznością przeciwdrobnoustrojową ze względu na bardzo niską oporność na srebro. Opatrunki zawierające srebro są przeciwwskazane u chorych, u których stwierdzono objawy alergii na ten metal. Opatrunki specjalistyczne z zawartością srebra na rany z objawami zakażenia należy stosować tylko do czasu ustąpienia zakażenia.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
		<u>Nie zaleca się stosowania:</u> mleczanu etakrydyny (Rivanol), chlorheksydyny, roztworu wody utlenionej czy nadmanganianu potasu.
	Antybiotyki	Antybiotyki do stosowania miejscowego (np. gentamycyna) należy używać tylko w szczególnych przypadkach przez doświadczonych klinicystów. W przypadku zakażenia rany, jeśli obecne są objawy ogólne należy włączyć antybiotyk ogólnoustrojowy.
	Opatrunki – zalecenia ogólne	Dobierając typ opatrunku, należy uwzględnić ilość wysięku w ranie, ponieważ jego zadaniem jest również utrzymanie optymalnego poziomu wilgotności. W przypadku obfitego wysięku poza opatrunkiem o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych należy zastosować opatrunek o dużej chłonności (tzw. superabsorbent), który absorbuje wysięk i zmniejsza wtórne namnażanie się bakterii w łożysku rany. W ranach zakażonych zaleca się stosowanie specjalistycznych opatrunków. Wskazane jest stosowanie różnorodnych produktów zawierających substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, które jednocześnie pozwolą na utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności rany i chronią jej brzegi przed maceracją, a także wykazują aktywność przeciwbiofilmową. Po aplikacji opatrunek powinien dobrze wypełniać łożysko rany, co pozwala na jej izolację od środowiska zewnętrznego. Niekiedy jednak może to powodować trudności w zmianie opatrunku, dlatego zaleca się nasączenie go roztworem ławaseptyku w celu ograniczenia dolegliwości bólowych.
	Opatrunki hydrowłókniste	Opatrunki hydrowłókniste mają zdolność absorpcji wysięku, po czym ulegają przemianie w spójny żel, dzięki czemu chronią tkanki przed maceracją. Pozwala to na dokładne przyleganie do łożyska rany i umożliwia utrzymanie wilgotnego środowiska, a tym samym pobudza proces oczyszczania autolitycznego i zapewnia optymalne warunki dla gojenia się rany. Ten rodzaj opatrunku przeznaczony jest do ran ze średnim i obfitym wysiękiem.
	Opatrunki hydrokolidowe	Opatrunki hydrokolidowe zasadniczo nie mają właściwości przeciwdrobnoustrojowych i wskazane są do ran suchych, bez cech zakażenia, jednak poprzez upłynnianie suchych tkanek martwiczych pozwalają często na odkrycie znajdujących się pod nimi zakażonych mas martwicy wilgotnej.
	Opatrunki piankowe	Opatrunki piankowe są wysokochłonne i termoizolacyjne. Zapewniają optymalny poziom wilgotności w ranie. Zalecane są w fazie oczyszczania rany oraz przy obfitym wysięku. Nie należy ich stosować w skojarzeniu z jodopowidonem. Mogą zawierać jony srebra.
	Technologia lipidokolidowa (TLC)	Technologia TLC jest stosowana zarówno w opatrunkach bez substancji przeciwdrobnoustrojowych, jak i w opatrunkach z jonami srebra. Ostatnio dostępne są także opatrunki zawierające macierz gojącą TLC-NOSF, która w kontakcie z wysiękiem z rany ulega żelowaniu i skraca czas gojenia, hamując szkodliwe działanie metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej.
	Opatrunki żelowe	Opatrunki w postaci żelu stosuje się w przypadku ran zakażonych i zawierają one oktenidynę lub poliheksanidynę. Zaleca się ich stosowanie w ranach suchych, z małym i średnim wysiękiem. Pozwalają na zachowanie optymalnie wilgotnego środowiska, ponieważ w sytuacji pojawienia się wysięku pochłaniają go, przechodząc w postać płynną, natomiast w ran suchych zapewniają odpowiednie nawilżenie.
	Opatrunki z jodopowidonem	Opatrunki z jodopowidonem są zalecane do stosowania na zakażone rany niedokrwienne podczas oczekiwania na zabieg rewaskularyzacyjny.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	NLPZ	W celu uśmierzzenia bólu należy stosować NLPZ i słabe lub silne opioidy. Zwykle należy zaczynać od preparatów zaliczanych do pierwszego stopnia drabiny analgetycznej – NLPZ (ketoprofen, ibuprofen, naproksen lub metamizol), drugiego stopnia – słabe opioidy (chlorowodorek tramadolu, kodeina, tapentadol) lub silne opioidy (morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina).
Has 2021	Nieprzywierające opatrunki z warstwą kontaktową	Posiadają ochronny, obojętny materiał, który umożliwia jego bezurazowe usunięcie. Dopasowują się do kształtu rany i są porowate, aby umożliwić przenikanie wysięku do wchłonięcia przez opatrunek wtórny. Zwykle na bazie silikonu i nakładane są bezpośrednio na łóżysko rany. Wymagają opatrunku wtórnego, zwykle produktu chłonnego. Można stosować z miejscowymi środkami przeciwbakteryjnymi.
	Opatrunki piankowe	Nadają się do ran z umiarkowaną do dużej objętością wysięku. Zapewniają izolację termiczną rany, tworzą wilgotne środowisko rany, nie przylegają i umożliwiają atraumatyczne zdjęcie opatrunku. Mogą być również stosowane jako opatrunek wtórny z opatrunkami hydrożelowymi lub alginianowymi. Mogą być stosowane w połączeniu z miejscowym środkiem przeciwdrobnoustrojowym na zakażone rany. Dostępne są również opatrunki piankowe, które zawierają środki antybakteryjne, nawilżające lub przeciwzapalne środki przeciwbólowe do rany. W zależności od ilości wysięku można pozostawić na miejscu do 7 dni.
	Opatrunki hydrożelowe	Produkty na bazie wody lub gliceryny, zawierające nierozpuszczalne polimery, które pęcznieją w wodzie i nawilżają rany. Zwykle są przezroczyste lub transparentne, dzięki czemu ranę można obserwować bez zdejmowania opatrunku. Opatrunki hydrożelowe utrzymują wilgotne środowisko rany i ułatwiają autolityczne oczyszczanie rany. Nadają się do ran z minimalnym lub umiarkowanym wysiękiem oraz mogą być przydatne w leczeniu bolesnych ran, swędzenia i dyskomfortu ze względu na efekt chłodzenia.
	Opatrunki z hydrofibry	Posiadają dodatkowe właściwości chłonne i mogą wchłonąć do 25 razy więcej płynu niż same ważą. Należy je stosować z opatrunkiem wtórnym, np. hydrokoloide.
	Opatrunki alginianowe (wapniowe lub wapniowo-sodowe)	Są to wysoce chłonne, nieokluzyjne opatrunki wykonane z miękkich, nietkanych włókien alginianu wapnia otrzymywanych z wodorostów brunatnych lub wodorostów. Opatrunki alginianowe są w stanie wchłonąć do 20 razy więcej płynu niż same ważą i mogą być stosowane na rany zakażone i niezakażone, jednak nie powinno się ich stosować na rany suche lub rany z minimalnym wysiękiem. Alginiany wymagają opatrunku wtórnego: pianek lub hydrokoloide; a jeśli rana jest zakażona, opatrunek wtórny powinien być nieokluzyjny. Składnik wapniowy opatrunku działa jak środek hemostatyczny i może być przydatny w leczeniu krwawienia z rany.
	Opatrunki antybakteryjne	Asortyment obecnie stosowanych środków przeciwdrobnoustrojowych do stosowania miejscowego obejmuje produkty zawierające jod (kadeksomer jodu i powidon jodu), srebro (sulfadiazyna srebra i opatrunki nasączone srebrem jonowym), środki antyseptyczne, takie jak poliheksamina oraz miód klasy medycznej. Stosowanie powinno być ograniczone do krótkich okresów (zalecenia sugerują nie więcej niż 2 tygodnie). W przypadku braku poprawy ranę należy ponownie ocenić i rozważyć alternatywne metody leczenia. U dzieci stosowanie produktów zawierających srebro powinno być bardzo ograniczone czasowo i jedynie do leczonej powierzchni.

* Nie stosowane przez grupę opracowującą wytyczne. Zalecenie oparte na opublikowanych dowodach Denyer 2017:

Poziomy dowodów:

1++ wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego

1+ dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego

1- metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego

2++ wysokiej jakości systematyczne przeglądy badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych/wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowo-skutkowy

2+ dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku błędu systematycznego i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowo-skutkowy

2- badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku błędu systematycznego oraz znacznym ryzyku, że związek nie jest przyczynowo-skutkowy

3 badania nieanalityczne, m.in. opisy przypadków, serie przypadków

4 opinia eksperta

Siła zalecenia:

A – co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione jako 1++ i bezpośrednio stosowane w populacji docelowej lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych jako 1+, bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników

B – zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+

C – zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2++

D – zbiór dowodów ocenionych na poziomie 3 lub 4; lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2+ lub punkty w obrębie Dobrej Praktyki

✓ – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne

3.7.2. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

Obecnie w Polsce, chorzy na EB, mają dostęp do nieodpłatnego świadczenia w ramach leczenia pęcherzowego oddzielania się naskórka na podstawie zarządzenia nr 107/2024/DSOZ oraz 102/2019/DSOZ.

W ramach świadczeń chory ma prawo do konsultacji lekarskich, otrzymania wyrobów medycznych, leków oraz żywności, które dostępne są w ramach świadczenia i otrzymania opatrunków specjalistycznych znajdujących się na liście refundacyjnej. Refundacja możliwa jest 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*. W ramach świadczenia możliwy jest także transport produktów pod adres wskazany przez chorego.

Wyroby medyczne, leki oraz żywność dostępne w ramach świadczeń 107/2024/DSOZ oraz 102/2019/DSOZ obejmują:

- żywność specjalnego przeznaczenia medycznego (żywność wysokoenergetyczna) i środki spożywcze zastępujące całodzienną dietę – w przypadku niedoborów energetycznych oraz zaburzeń przetykania i wchłaniania występujących jako powikłanie choroby podstawowej – z wyłączeniem środków spożywczych zaspokajających zapotrzebowanie organizmu przy intensywnym wysiłku fizycznym (zwłaszcza sportowców):
 - wysokobiałkowe, wysokoenergetyczne preparat płynne, doustne;
- środki pomocnicze: preparaty do usuwania opatrunków i przyłepców stosowanych w prewencji i leczeniu ran i owrzodzeń w przebiegu choroby podstawowej:
 - produkty przeznaczone do bezbolesnego usuwania przyłepca ze skóry;
- wyroby medyczne i produkty lecznicze wykorzystywane w procesie prewencji i leczenia chorych z pęcherzowym oddzielaniem naskórka:
 - igły jednorazowego użytku;
 - jednorazowe rękawiczki jałowe i niejłowe;
 - podkłady i serwety do zmiany opatrunków;
 - materiały z włókniny absorbującej;
 - serwety nieprzyłepne;
 - zestawy do zmiany opatrunków/opatrywania ran;

-
- kompresy jałowe włókninowe;
 - kompresy niejaołowe włókninowe;
 - preparaty do odkażania skóry;
 - preparaty i płyny dezynfekcyjne do płukania ran w przebiegu choroby podstawowej oraz do stosowania w obrębie zamkniętych powłok (produkty lecznicze niezależnie od postaci i wyroby medyczne):
 - podchloryny;
 - oktanidyna;
 - sól fizjologiczna w opakowaniach >100 ml;
 - produkty lecznicze i wyroby medyczne do prewencji uszkodzeń rogówki, zapaleń oraz zwyrodnień rogówki stanowiących powikłanie choroby podstawowej – stosowane wyłącznie z dopuszczeniem zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego w okulistyce (leki oczne):
 - krople i żele z hialuronianem sodu i/lub ektoina;
 - bezbiałkowy dializat zawierający liczne składniki o małej masie cząsteczkowej (do 5000 Daltonów) pochodzące z surowicy i komórek krwi cieląt;
 - wyroby medyczne do opatrunków stosowanych w prewencji i leczeniu ran wynikających z choroby podstawowej: bandaże, gąbki, opaski, przylepce, siatki opatrunkowe, rękawy medyczne i odzież utrzymująca opatrunki, w tym opatrunki objęte obwieszczeniem o wykazie wyrobów medycznych refundowanych:
 - elastyczna miękka opaska do podtrzymywania opatrunków typu PehaFIX, PehaHaft;
 - rękawy opatrunkowe;
 - opatrunki w formie elementów odzieży;
 - opatrunki wielofunkcyjne zawierające Surfaktant 68 [Zarządzenie 2019, Zarządzenie 2024].

W analizowanym wskazaniu brak jest refundowanych leków przeciwbakteryjnych miejscowo stosowanych na rany, np. sulfatiazolu srebrowego.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące sposobu finansowania opatrunków specjalistycznych oraz miejscowych preparatów przeciwbakteryjnych.

Tabela 2.
Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Kategoria	Substancja czynna, nazwa	Zarejestrowane wskazanie	Refundacja w Polsce i odpłatność
Opatrunki specjalistyczne			
Opatrunki do ran z wysiękiem - opatrunki alginianowe	Emplastry alginatosa et hydrofibrice, np. Medisorb® A, Sorbalgon®	Epidermolysis bullosa	TAK, Wykaz 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 Odpłatność: Bezpłatny do limitu
Opatrunki niechłonne do ran zakażonych – z substancją przeciwdrobnoustrojową w postaci srebra nanokrystalicznego	Emplastry antimicrobiotica, np. Acticoat® Flex 3		
Opatrunki wysokochłonne do ran zakażonych z wysiękiem – piankowe z warstwami funkcjonalnymi i srebrem	Emplastry antimicrobiotica, np. Allevyn® Ag Adhesive, Allevyn® Ag Heel, Allevyn® Ag Non Adhesive, Allevyn® Ag Sacrum, Biatain® Ag Non Adhesive		
Opatrunki wysokochłonne do ran zakażonych z wysiękiem o właściwościach żelujących, absorbujących lub zatrzymujących wysięk w strukturze włókna – ze srebrem	Emplastry antimicrobiotica, np. Aquacel® Ag Foam, UrgoTul® Ag/Silver; Emplastry collagenosa, np. Aquacel® AG+ Extra		
Opatrunki do ran zakażonych ze srebrem metalicznym	Emplastry antimicrobiotica, np. Atrauman® Ag, Medisorb Silver, Medisorb Silver PAD		

Kategoria	Substancja czynna, nazwa	Zarejestrowane wskazanie	Refundacja w Polsce i odpłatność
Opatrunki do ran zakażonych z wysiękiem – z aktywnym węglem i srebrem	Emplastry antimicrobiotica, np. Mepilex® Ag; Emplastry collagenosa, np. Mepilex® Border Ag		
Opatrunki do ran z wysiękiem bez cech infekcji – zawierające kolagen	Emplastry collagenosa, np. Fibracol® Plus		
Opatrunki do ran wymagających aktywnego oczyszczania – o działaniu płuczącym i absorpcyjnym	Emplastry collagenosa, np. HydroClean® advance, HydroClean® advance cavity, HydroClean® plus, HydroClean® plus cavity		
Opatrunki do mechanicznego oczyszczania rany – z mikrowłókniny z kwasem hialuronowym i fosfolipidami	Emplastry conlativ, np. Clean WND®		
Opatrunki do ran z wysiękiem i podatnych na uszkodzenie – piankowe posiadające hydrożelową warstwę kontaktową	Emplastry conlativ, np. HydroTac®, HydroTac® comfort		
Opatrunki hydrokoloidowe do ran bez cech zakażeń, z wysiękiem – o właściwościach żelujących w kontakcie z wysiękiem	Emplastry hydrocolloidosa, np. Granuflex®, Bordered Granuflex®, Granuflex® Extra Thin, Hydrocoll®, Hydrocoll® thin, Medisorb® H		

Kategoria	Substancja czynna, nazwa	Zarejestrowane wskazanie	Refundacja w Polsce i odpłatność
Opatrunki w postaci pasty lub żelu bez substancji przeciwdrobnoustrojowych	Emplastrum hydrocolloidosum, np. Purilon Gel®; Emplastrum Hydropolymerosum, np. Intrasite Gel®; Opatrunki hydrożelowe oraz hydrożelowe złożone, np. Granugel®		
Opatrunki do ran wymagających odpowiedniego poziomu uwodnienia – o właściwościach nawilżających i absorpcyjnych	Emplastrum hydropolymerosum, np. Aqua-Gel® Emplastrum collagenosum, np. Intrasite Conformable®		
Opatrunki w postaci pasty, maści lub żelu – zawierające substancje przeciwdrobnoustrojowe	Emplastrum Hydropolymerosum, np. Aspirox®, Microdacyn® 60 Hydrogel		
Opatrunki niechłonne do ran podatnych na uszkodzenie – siatkowe przekazujące wysięk do opatrunku wtórnego, posiadające dodatkowe właściwości funkcjonalne	Emplastrum microfibrillum cellulosa, np. Adaptic®, Mepitel®		
Opatrunki do ran z wysiękiem i podatnych na uszkodzenie – piankowe posiadające silikonową warstwę kontaktową	Emplastrum microfibrillum cellulosa, np. Allevyn® Gentle Border, Allevyn® Life, Allevyn® Gentle Border Lite Oval, Allevyn® Gentle Border Multisite, Allevyn® Gentle Border Lite, Foam Lite Convatec®, Kliniderm® Foam Border Silicone, Kliniderm® Foam Border Silicone Sacrum, Kliniderm® Foam Silicone, Kliniderm® Lite Foam Silicone, Mepilex®, Kliniderm® Foam Border Silicone Heel, Kliniderm® Foam Silicone, Kliniderm® Lite Foam Silicone Border, Mepilex® Border Flex Lite, Mepilex® EM, Mepilex® Talon		
Opatrunki do ran z dużym wysiękiem - o właściwościach absorpcji płynu wysiękowego bezpośrednio do wnętrza struktury włókna	Emplastrum microfibrillum cellulosa, np. Aquacel® Extra opatrunek w technologii hydrofiber z dodatkiem włókien wzmacniających, Aquacel® Foam		

Kategoria	Substancja czynna, nazwa	Zarejestrowane wskazanie	Refundacja w Polsce i odpłatność
Opatrunki do ran z wysiękiem – piankowe z warstwami funkcjonalnymi	Emplastri microfibrinum cellulosa, np. Biatain Non Adhesive®; Emplastri polyurethanum spumatum, np. Allevyn® Adhesive, Allevyn® Non Adhesive, Allevyn® Sacrum, Allevyn Heel®		
Opatrunki niechłonne do ran zakażonych - siatkowe zawierające PVP-jod i glikol polietylenowy	Emplastri microfibrinum cellulosa, np. Inadine®		
Opatrunki chłonne do ran zakażonych z wysiękiem – piankowe z zawartością PHMB	Emplastri microfibrinum cellulosa, np. Kliniderm® Foam PHMB		
Opatrunki do ran z wysiękiem – o właściwościach umożliwiających zachowanie stałego, wilgotnego środowiska wewnątrz rany dzięki wykorzystaniu budowy lipidowej	Emplastri microfibrinum cellulosa, np. UrgoTul®, UrgoTul® Absorb, UrgoTul® Absorb Border		
Opatrunki wysokochłonne do ran z wysiękiem – o właściwościach wysokiej absorpcji i retencji wysięku dzięki wykorzystaniu superabsorbentu	Emplastri microfibrinum cellulosa, np. Zetuvit® Plus, Mextra® Superabsorbent		
Opatrunki wysokochłonne do ran z wysiękiem – o właściwościach wysokiej absorpcji i retencji wysięku dzięki wykorzystaniu superabsorbentu, posiadające silikonową warstwę kontaktową	Emplastri microfibrinum cellulosa, np. Mepilex® Border Flex, Mepilex® Border Flex Oval, RespoSorb® Silicone, RespoSorb® Silicone Border, Zetuvit Plus Silicone®, Zetuvit Plus Silicone Border®		
Opatrunki niechłonne do ran podatnych na uszkodzenie – piankowe przekazujące wysięk do opatrunku wtórnego, posiadające warstwy funkcjonalne	Emplastri microfibrinum cellulosa, np. Mepilex® Transfer		
Opatrunki do ran z wysiękiem – z pianki poliuretanowej z kaliną lub cynkiem oraz kohezyjną opaską kompresyjną	Emplastri polyurethanum spumatum, np. CoFlex® TLC Calamine Lite, CoFlex® TLC Zinc Lite		
Opatrunki do ran z wysiękiem bez cech infekcji – zawierające kolagen	Emplastri collagenosa, np. Fibracol Plus®, HydroClean advance®		

Kategoria	Substancja czynna, nazwa	Zarejestrowane wskazanie	Refundacja w Polsce i odpłatność
Leki stosowane miejscowo na rany			
Miejscowo stosowane kremy odkażające przyspieszające gojenie ran	Sulfatiazol srebrowy [ChPL Argosulfan®]	Zarejestrowane wskazanie: stosowanie miejscowe w leczeniu zakażeń w przypadku oparzeń skóry wszystkich stopni (także popromiennych), odleżyn, przewlekłych owrzodzeń podudzi	NIE, brak finansowania ze środków publicznych w Polsce

Opracowano na podstawie *Obwieszczenia MZ, ChPL Argosulfan®* [ChPL Argosulfan®, Obwieszczenie MZ]

3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Do tej pory nie istniały zadowalające metody leczenia EB, a największym problemem związanym z dostępnymi terapiami jest ich niewystarczająca skuteczność w gojeniu przewlekłych ran [Raport AOTMiT 2023]. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce opiera się wyłącznie na leczeniu objawowym polegającym na opatrywaniu ran, zapobieganiu powstawania zakażeń i ograniczeniu tworzenia się pęcherzy. Ważna jest również właściwa pielęgnacja skóry oraz higiena osobista [Diem 2020, Raport AOTMiT 2023, Rybkowska 2021].

Najważniejszym aspektem w ograniczaniu tworzenia się pęcherzy jest profilaktyka, polegająca na doborze ubrania, które nie przywiera, jest lekkie i luźne, unikaniu ekspozycji na promieniowanie UV i zapobieganiu drapania poprzez zakładanie rękawiczek na noc oraz przycinanie paznokci. Chorzy powinni także unikać twardych i drażniących powierzchni [Rybkowska 2021]. Natomiast powstałe pęcherze po spryskaniu płynem dezynfekującym, przebija się sterylną igłą hypodermiczną, skalpelem lub nożyczkami, ponieważ kontrolowanie wysięku z ran jest kluczowe w procesie leczenia [Denyer 2016, Diem 2020, Rybkowska 2021].

Leczenie ran w polskiej praktyce klinicznej opiera się na strategii TIME, obejmującej zasady postępowania w pielęgnacji ran. Zgodnie z TIME właściwe postępowanie obejmuje ocenę stanu rany oraz oczyszczenie, kontrolę zakażenia i rozwoju stanu zapalnego, utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności w ranie oraz ochronę brzegów rany i stymulację naskórkowania [PTLR 2020].

Odpowiednia pielęgnacja ran przyspiesza gojenie, zapobiega powstawaniu zakażeń oraz zmniejsza blizny. W prawidłowym leczeniu ran powstałych w przebiegu EB ważny jest odpowiedni dobór opatrunku specjalistycznego, który powinien być nieprzywierający, delikatny i utrzymujący wilgotne środowisko rany [Rybkowska 2021]. W Polsce, opatrunki specjalistyczne znajdujące się na liście refundacyjnej dostępne są bezpłatnie w ramach świadczenia na podstawie zarządzenia nr 107/2024/DSOZ oraz 102/2019/DSOZ.

Leczenie z zastosowaniem opatrunków rozpoczyna się od przetarcia rany sterylnym gazikiem z solą fizjologiczną, a następnie nakłada się odpowiedni opatrunek, który powinien przykryć całą ranę oraz fragment skóry wokół rany. Bezpośrednio na rany nakłada się opatrunki siatkowe, np. Mepitel®, opatrunki z miękkiej pianki, np. Mepilex® lub inne, np. Tubifast® [Diem 2020]. Jeśli występuje sączenie z rany, stosowane są opatrunki o większej grubości pianki lub

z dodatkiem dodatkowego absorbentu, np. opatrunek Mepilex® border. Jeśli rana jest sucha lub obecny jest strup możliwe jest stosowanie opatrunków nawilżających, np. GranuGel®. W miejscach, gdzie niemożliwe jest założenie opatrunku stosuje się osuszające kremy zawierające cynk [Diem 2020, Rybkowska 2021].

Ważnym czynnikiem w przebiegu leczenia ran jest obecność drobnoustrojów, które mogą prowadzić do rozwoju zakażenia, a tym samym zakłócić proces gojenia. Kompleksowe leczenie miejscowe obejmujące stosowanie specjalistycznych opatrunków i preparatów o działaniu antyseptycznym, jest kluczowym elementem procesu terapeutycznego. Podejście terapeutyczne może różnić się z zależności od zaklasyfikowania rany jako niezakażonej, zagrożonej zakażeniem lub zakażonej [PTLR 2020].

W celu zapobiegania zakażeniom, rany przemywa się solą fizjologiczną oraz stosuje się kremy odkażające, np. argosulfan [Raport AOTMiT 2023].

W przypadku zakażenia rany stosuje się preparaty antyseptyczne oraz lawaseptyczne, takie jak Granudacyn®, Octenilin® czy Prontosan®, wound pady, np. Debrisoft® i opatrunki antyseptyczne, takie jak Mepilex® Ag, Mepilex® Border Ag [Diem 2020].

Nieprawidłowe leczenie ran może prowadzić do maceracji skóry otaczającej owrzodzenie, powstania wyprysku alergicznego lub z podrażnienia oraz zakażeń skóry otaczającej ranę. Dlatego też, aby temu zapobiec, u chorych należy również nawilżać skórę nakładając kremy pielęgnacyjne lub balsamy, np. Epaderm® oraz stosować dietę bogatą w węglowodany, białko, tłuszcze, błonnik, witaminy A, B, C, D, cynk, selen, żelazo i wapń [Diem 2020, PTLR 2020, Rybkowska 2021]. W pielęgnacji skóry wokół rany zaleca się stosowanie preparatów myjących niewykazujących działania drażniącego, o lekko kwaśnym pH oraz ochronę skóry wokół rany z wykorzystaniem maści o obojętnym odczynie o właściwościach hydrofobowych, np. wazelina [PTLR 2020].

Ponadto chorym z EB często podaje się środki przeciwbólowe, ze względu na fakt, iż borykają się oni z bolesnością pęcherzy. Chorym, którzy mają problemy z przełykaniem, podaje się leki przeciwbólowe w postaci płynnej, np. w formie syropów lub kropli. Stosuje się również środki przeciwbólowe w formie żelu, nie zaleca się natomiast stosowania plastrów przeciwbólowych [Rybkowska 2021, Raport AOTMiT 2023].

U chorych, u których pęcherze i zmiany skórne EB są wyjątkowo odporne na leczenie, stosuje się przeszczepienia skóry (w postaci ekwiwalentów autologicznego albo allogenicznego

naskórka uzyskanych z hodowli keratynocytów). Zabiegi chirurgiczne mogą być konieczne również w przypadku chorych, u których obserwuje się nawracające pęcherze prowadzące do występowania rozległych blizn i deformacji skóry. Zabieg chirurgiczny może być również konieczny u chorych z EB w okolicach przełyku, ponieważ powstałe blizny mogą prowadzić do zwężania się przełyku, utrudniając przedostawanie się pokarmu do żołądka [Rybkowska 2021].

W poniższych tabelach przedstawiono substancje antyseptyczne stosowane w leczeniu ran w Polsce oraz wskazania do zastosowania poszczególnych substancji antyseptycznych w różnych sytuacjach klinicznych na podstawie dokumentu wydanego w 2020 roku przez Polskie Towarzystwo Leczenia Ran.

Tabela 3.
Zestawienie substancji antyseptycznych stosowanych do leczenia ran w Polsce

Nazwa substancji przeciwdrobnoustrojowej	Stężenie	Postać	Nazwy preparatów handlowych dostępnych w Polsce
Dichlorowodorek oktenidyny + fenoksyetanol (PE)	0,1%	płyn	Octenisept
	0,1%	aerazol do dezynfekcji skóry	MaxiSeptic
	0,1%	aerazol do dezynfekcji skóry	Oktaseptal
	0,1%	aerazol do dezynfekcji skóry	Linoseptic
	0,1%	żel	Linoseptic
Dichlorowodorek oktenidyny + etyloheksylogliceryna (oxadermol)	0,05%	płyn	Octenilin
Dichlorowodorek oktenidyny + hydroksyetyloceluloza	0,05%	żel	Octenilin
Poliheksanid + płyn Ringera	0,02%	płyn	Lavanid Lavanid
	0,04%		
Poliheksanid + betaina	0,1%	płyn	Prontosan®
	0,1%	żel	Prontosan®
Poliheksanid + poloksamer	0,1%	płyn	Sutrisept
	0,1%	żel	Strusiptet
PVP-jod	7,5%	płyn	Braunol®
	10%	maść	Braunovidon

Nazwa substancji przeciwdrobnoustrojowej	Stężenie	Postać	Nazwy preparatów handlowych dostępnych w Polsce
PVP-jod	10%	płyn	Betadine
	100 mg/g	maść	Betadine
Produkty na bazie podchlorynu	0,004%	płyn	Microdacyn60® Wound Care
	0,006%	żel	Microdacyn®Hydrogel
	0,005%	płyn	Granudacyn®
	0,004%	żel	Granudacyn®
	0,03%	żel	Aqvitox®D
	0,03%	płyn	Aqvitox®

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTLR 2020

Tabela 4.
Wskazania do zastosowania poszczególnych substancji antyseptycznych w różnych sytuacjach klinicznych

Wskazanie	Substancja antybakteryjna	
	I wybór	II wybór
Krytycznie skolonizowane rany, rany zagrożone infekcją	PHMB (0,02%, 0,04%, 0,1%) OCT 0,05%	OCT/PE, podchloryn, srebro
Oparzenia	PHMB, OCT (0,05%)	OCT/PE, podchloryn
Rany kątowe, klute i postrzałowe	PVP-I	podchloryn
Rany skolonizowane przez MDRO lub zakażone	OCT/PE (0,1%)	OCT 0,05%, PHMB, srebro
Profilaktyka SSI	OCT/PE	-
Dekontaminacja ran ostrych i przewlekłych	podchloryn, PHMB	-
Płukanie jamy otrzewnej	podchloryn	-
Ryzyko ekspozycji OUN	podchloryn	PVP-I
Rany bez drenażu	podchloryn	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTLR 2020

3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka jest chorobą, która trwa całe życie i wymaga specjalistycznych interwencji, które zminimalizują powikłania i poprawią jakość życia chorych [Denyer 2017]. Postępowanie w leczeniu EB ma najczęściej charakter wspomagający [Hou 2021]. Obecnie leczenie ran w przebiegu EB obejmuje postępowanie, mające na celu

zapobieganie lub ograniczanie zakażeń oraz ochronę ran za pomocą nieprzylegających opatrunków. Minimalizowanie powstawania nowych ran wydaje się mieć kluczowe znaczenie, szczególnie z perspektywy dzieci, które są szczególnie narażone na urazy [EMA EPAR 2022]. Ponadto, jest to choroba genetyczna i aktualnie nie ma skutecznej metody jej leczenia [Rybakowska 2021]. Istnieje w związku z tym istotna rozbieżność między możliwościami dostępnych metod leczenia, a potrzebami chorych, które obecnie nie są łatwo zaspokajane [Schröder 2021].

Dużym problemem u chorych z EB jest również nieustający ból, który może być spowodowany zarówno powstającymi pęcherzami, jak również niewłaściwym opatrywaniem ran. Obciążenie ranami ma istotny wpływ na jakość życia chorych oraz ich rodzin. Bolesne rany na powierzchni stóp oraz powikłania choroby wpływają na zdolność chodzenia oraz codzienne funkcjonowanie. Codzienna pielęgnacja w postaci kąpeli oraz zmiany opatrunków jest również czasochłonna i bolesna. Co więcej, chorzy doświadczają stresu związanego z nieustannymi próbami unikania kontaktu fizycznego, który mógłby uszkodzić skórę, a wykonywanie nawet zwykłych, codziennych czynności powoduje powstawanie pęcherzy [Mellerio 2023].

W wielu badaniach oceniających jakość życia chorych z EB stwierdza się, że osoby z dystroficzną postacią tej choroby mają gorsze wyniki dla odczuwanej jakości życia w porównaniu do jakichkolwiek innych schorzeń dermatologicznych. Podkreślana jest w związku z tym potrzeba leczenia bólu, interwencji psychologicznych i wsparcia pielęgniarskiego u chorych z ciężkimi postaciami EB [Bardhan 2020].

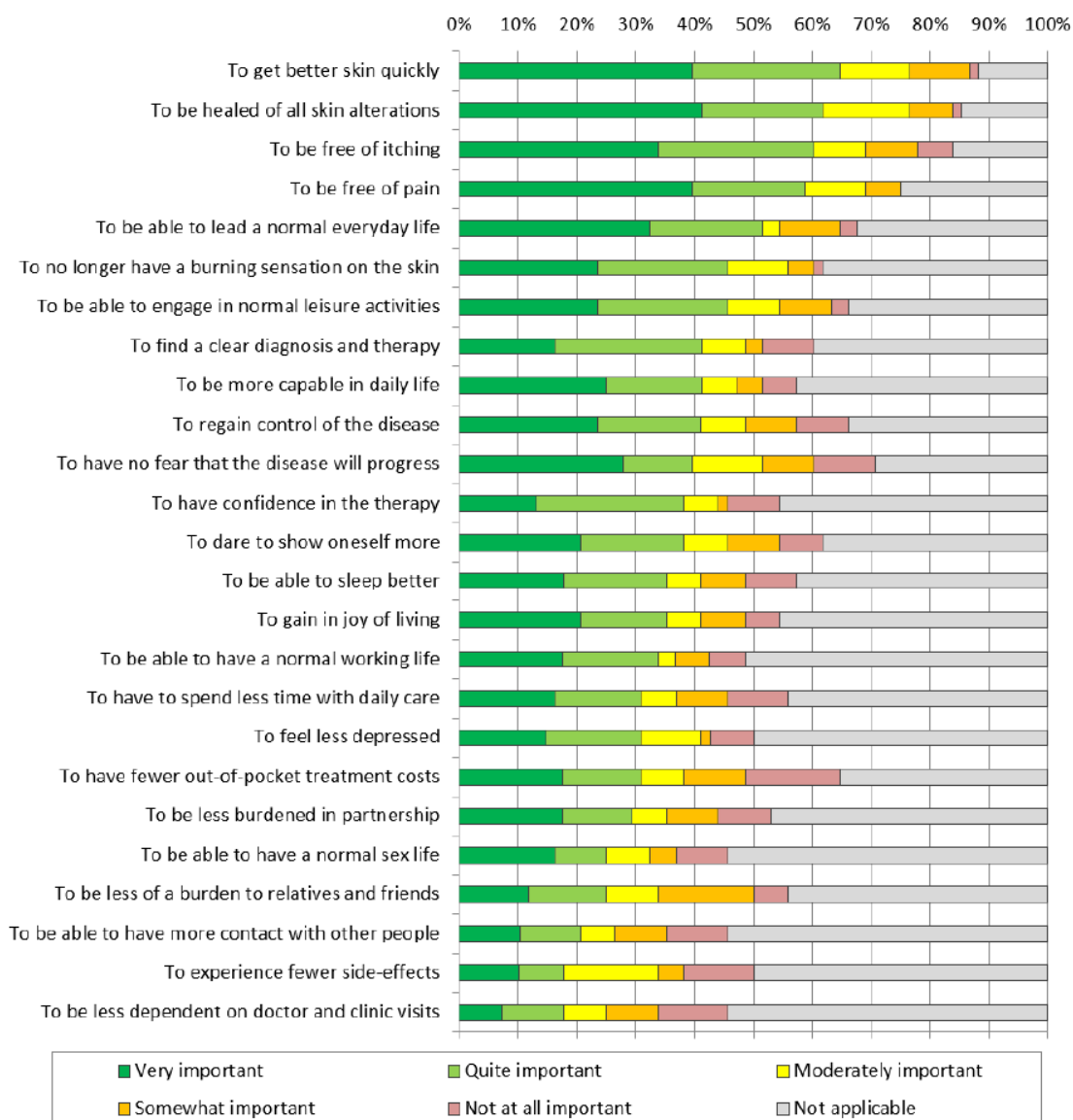
Zwraca się również uwagę na destruktywny wpływ choroby, zarówno w aspekcie klinicznym, jak i w odniesieniu do znacznych kosztów obecnych strategii leczenia wspomagającego i paliatywnego. Istnieje pilna potrzeba medyczna u chorych w zakresie leczenia, które bezpośrednio wpływa na ograniczenie kruchości skóry i/lub przyspieszenie gojenia się ran, które leżą u podstaw tej choroby [Feinstein 2022].

Badanie przekrojowe przeprowadzone w Holandii z udziałem 68 chorych z różnymi postaciami EB, w tym 39 chorych z rozpoznaniem DEB albo JEB miało na celu identyfikację potrzeb chorych i postrzeganych korzyści z leczenia z wykorzystaniem wskaźnika korzyści chorych (PBI, ang. *patient benefit index*). Potrzebami, którym nadano najwyższą wagę były: szybka poprawa stanu skóry (64,7%), a następnie wyleczenie wszystkich zmian skórnych (61,8%). Najwyższą wagę, wśród potrzeb związanych z redukcją objawów przypisano: uwolnieniu się od swędzenia (60,3%), całkowitej redukcji bólu (58,8%) oraz zaprzestaniu odczuwania

pieczenia skóry (45,6%). Najniższe znaczenie miała potrzeba bycia mniej zależnym od wizyt u lekarza i w ośrodkach (17,6%) oraz posiadanie mniejszej liczby skutków ubocznych (17,6%) [Schröder 2021].

Poniższy wykres przedstawia wyniki kwestionariusza potrzeb chorego (PNQ, ang. *patient needs questionnaire*) u wszystkich uczestników badania (n = 68). Pozycje są uporządkowane według subiektywnej wagi odczuwanych przez chorych potrzeb.

Rysunek 6.
Istotność pozycji kwestionariusza potrzeb chorego (PNQ)



Źródło: Schröder 2021

Na podstawie kwestionariusza stwierdzono, że największą frekwencją dla zgłaszania potrzeb najwyższej wagi odnotowano wśród chorych z rozpoznaniem recesywnej postaci DEB. Te same pozycje w kwestionariuszu PNQ były mniej ważne dla chorych z innymi postaciami EB, co może świadczyć o wyróżniającej się potrzebie zminimalizowania obciążenia związanego z opieką nad chorymi z rozpoznaniem ciężkiej postaci RDEB [Schröder 2021].

Należy podkreślić, że obecnie nie ma zadowalających metod leczenia EB, a jedynymi dostępnymi w Polsce opcjami leczenia są opatrunki. Podstawą opieki chorych jest ochrona przed urazami oraz tarcie i odpowiednia pielęgnacja ciała, skupiająca się na bandażowaniu oraz kontrola powstających pęcherzy [Mellerio 2023, Raport AOTMiT 2023].

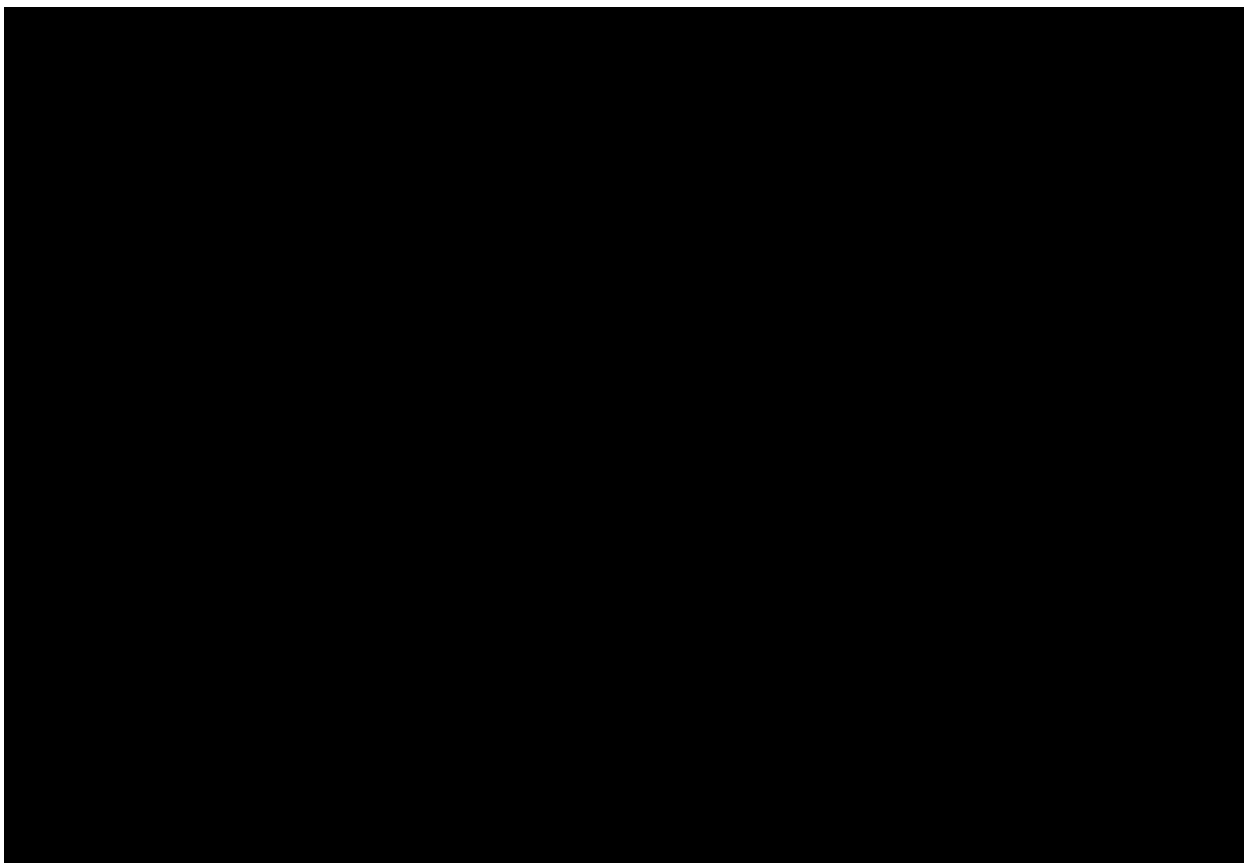
W wytycznych klinicznych podkreśla się, że u chorych z EB konieczne jest szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia ran, które wyeliminuje uciążliwe dla chorych objawy, takie jak świąd i ból oraz będzie zapobiegało rozwojowi zakażeń, których konsekwencją może być sepsa i zgon [Raport AOTMiT 2023]. Co więcej, opóźnione gojenie się ran wydaje się być kluczowym czynnikiem wpływającym na obciążenie chorobą chorych z DEB i JEB [Mellerio 2023].

Dlatego też poprawa gojenia się ran może mieć bezpośredni wpływ na jakość życia chorych na EB oraz przynieść potencjalnie korzyści chorym i ich opiekunom. Oczekuje się, że przy regularnym stosowaniu środków miejscowych całkowite obciążenie rany i związane z nim objawy zostaną zredukowane [EMA EPAR 2022, Mellerio 2023]. Ponadto szybsze i skuteczniejsze gojenie ran pozwoli na ograniczenie ilości zużywanych przez chorych opatrunków [Raport AOTMiT 2023].

Większość ekspertów uznaje, że efekt działania produktu leczniczego Filsuvez® jest istotny szczególnie z punktu widzenia tak specyficznej jednostki chorobowej jak EB, gdzie każda marginalna poprawa ma istotne znaczenie kliniczne dla regeneracji ran [EMA EPAR 2022].



Na poniższych zdjęciach przedstawiono efekty terapii produktem leczniczym Filsuvez® u 15-letniej chorej (przed i po rozpoczęciu terapii).



Podsumowując, istnieje ciągła potrzeba wdrażania skutecznych metod leczenia EB i towarzyszących jej objawów w celu poprawy jakości życia chorych [Schröder 2021]. Ponadto, istotne jest zapewnienie chorym kompleksowej opieki ze względu na heterogenność objawów choroby [Kearney 2019]. Na wyróżnienie zasługuje jednak potrzeba szybszego i lepszego gojenia się ran, zmniejszenia częstości występowania powikłań (np. zakażeń) i poprawy jakości życia (np. poprzez zmniejszenie bólu i świądu). Większość ekspertów zgadza się, że "każde przyspieszenie" i "każdy zyskany dzień" w czasie gojenia się rany jest klinicznie znaczący dla chorych [EMA EPAR 2022].

Analizowana jednostka chorobowa to dziedziczna, heterogenna grupa chorób rzadkich, należących do genodermatoz. Obecnie brak jest zadowalających metod leczenia EB, a dostępne opcje terapeutyczne cechują się niezadawalającą skutecznością gojenia przewlekłych ran [Raport AOTMiT 2023]. W związku z tym istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba lecznicza, na którą odpowiedź stanowi produkt leczniczy Filsuvez®.

4. Interwencja – Oleogel-S10

Produkt leczniczy Filsuvez® został dopuszczony do obrotu 21 czerwca 2022 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Amryt Pharmaceuticals DAC.

Filsuvez® dostępny jest w postaci żelu, zawierającego 100 mg ekstraktu z gatunków *Betula pendula Roth*, *Betula pubescens 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.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Filsuvez®

Kod ATC³	Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty do leczenia ran i owrzodzeń, inne preparaty powodujące bliznowacenie; kod ATC: D03AX13 Produkt leczniczy Filsuvez® ma status leku sierocego.
Działanie leku	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.
Zarejestrowane wskazanie	Leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. <i>dystrophic epidermolysis bullosa</i> , DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. <i>junctional epidermolysis bullosa</i> , JEB) u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie:</u> 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. Żel nie powinien być stosowany oszczędnie. Nie należy go wcierać. Żel powinien być ponownie nakładany przy każdej zmianie opatrunku rany. Maksymalna całkowita powierzchnia ran leczonych w badaniach klinicznych wynosiła 5 300 cm ² , z medianą całkowitej powierzchni rany wynoszącą 735 cm ² . Jeśli objawy utrzymują się lub nasilają się po zastosowaniu, lub jeśli wystąpią powikłania rany, przed kontynuacją leczenia stan chorego powinien zostać w pełni klinicznie oceniony, a następnie chory powinien być regularnie poddawany ponownej ocenie. <u>Sposób podawania:</u> Wyłącznie do stosowania na skórę. Produkt leczniczy Filsuvez® należy stosować na oczyszczone rany. Produkt leczniczy Filsuvez® nie jest

³ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	przeznaczony do stosowania w okulistyce i nie należy go stosować na błony śluzowe. Każda tuba jest wyłącznie do jedнокrotnego użycia. Tubę należy wyrzucić po użyciu.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Dostępna w aptece na receptę.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Nie dotyczy
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p>Nie ma konieczności modyfikacji dawki u chorych w podeszłym wieku oraz u chorych w wieku ≥ 6 miesięcy.</p> <p>Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Filsuvez® u chorych z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. W przypadku chorych z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie przewiduje się żadnej zmiany dawki ani szczególnych zaleceń.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Filsuvez® u chorych w wieku < 6 miesięcy. Dane nie są dostępne.</p> <p>Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Filsuvez® jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku. Jeśli wystąpią miejscowe lub ogólnoustrojowe oznaki i objawy nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Filsuvez® i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p>W przypadku zakażenia rany zaleca się przerwanie leczenia.</p> <p>Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Filsuvez® u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Nie należy się spodziewać wpływu na ciążę, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt leczniczy Filsuvez® jest minimalna. Produkt leczniczy Filsuvez® może być stosowany w okresie ciąży.</p> <p>Nie wiadomo, czy wyciąg z kory brzozywej/ metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie należy spodziewać się wpływu na organizm noworodków/ dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt leczniczy Filsuvez® u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Produkt leczniczy Filsuvez® może być stosowany podczas karmienia piersią, chyba że leczeniu podlega obszar klatki piersiowej.</p> <p>U samców i samic szczerów, którym podawano ekstrakt z kory, nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych związanych z płodnością. Nie przewiduje się żadnego wpływu na płodność u ludzi, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa jest minimalna.</p> <p>Produkt leczniczy Filsuvez® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p>Bardzo często raportowanym zdarzeniem niepożądanym było powikłanie rany (ICD-10: b/d).</p>
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Nie dotyczy
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Filsuvez®*, *Obwieszczenie MZ [ChPL Filsuvez®, Obwieszczenie MZ]*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania Oleogel-S10

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych, wydanych przez zagraniczne organizacje, dotyczących stosowania produktu leczniczego Filsuvez®, wskazanego do stosowania w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u chorych w wieku od 6 miesięcy, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- ZIN (niderlandzki instytut ochrony zdrowia) – <https://www.zorginstituutnederland.nl>.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie odnalezionych rekomendacji.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Oleogel-S10	HAS	2023
	G-BA	2023
	NICE	2023

Łącznie odnaleziono 3 rekomendacje finansowe, wydane przez zagraniczne organizacje dla ocenianej interwencji, w leczeniu pęcherzowego oddzielania się naskórka. Wszystkie odnalezione rekomendacje są pozytywne, przy czym francuska agencja zawęziła populację do chorych z płytkimi ranami w przebiegu recesywnej postaci DEB. Natomiast rekomendacja

NICE jest pozytywna, pod warunkiem, że firma dostarczy lek zgodnie z uzgodnionymi warunkami.

Dodatkowo odnaleziono również informację zamieszczoną na stronie AWMSG, że organizacja ta odstąpiła od wydania rekomendacji ze względu na wydanie rekomendacji przez NICE [AWMSG 2023].

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Filsuvez® wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Filsuvez®	HAS 2023	Pozytywna	Chorzy w wieku >6 miesięcy z płytkimi ranami związanymi z typem recesywnym dystroficznym pęcherzowego oddzielenia się naskórka (RDEB)	<p>Rekomendacja: HAS rekomenduje refundację produktu leczniczego Filsuvez®, w ograniczonym wskazaniu w porównaniu ze wskazaniem w ChPL tj. w leczeniu płytkich ran związanych z RDEB u chorych w wieku >6 miesięcy.</p> <p>Uzasadnienie: Pęcherzowe oddzielenie się naskórka (EB) jest rzadką i poważną dziedziczną chorobą dermatologiczną, która w ciężkich postaciach jest potencjalnie śmiertelna, bolesna, swędząca i silnie wpływa na jakość życia chorych i ich opiekunów. W opinii HAS, brakuje alternatywnych form leczenia płytkich ran dla produktu leczniczego Filsuvez®, a postępowanie w opisywanym wskazaniu opiera się wyłącznie na opiece pielęgniarzkiej ze szczególnym uwzględnieniem opatrywania ran. Istotna klinicznie skuteczność produktu leczniczego Filsuvez® przy znikomym poziomie działań niepożądanych w leczeniu płytkich ran związanych z EB została zaobserwowana w populacji objętej badaniem <i>EASE</i> jedynie w przypadku podtypu RDEB.</p>
	GBA 2023	Pozytywna	Chorzy w wieku >6 miesięcy z ranami związanymi z typem dystroficznym (DEB) lub granicznym (JEB) pęcherzowego oddzielenia się naskórka.	<p>Rekomendacja: G-BA rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Filsuvez® w leczeniu chorych w wieku >6 miesięcy z ranami związanymi z typem dystroficznym (DEB) lub granicznym (JEB) pęcherzowego oddzielenia się naskórka..</p> <p>Uzasadnienie: Decyzję oparto o wyniki badania <i>EASE</i>, gdzie analizowaną interwencję porównywano z grupą kontrolną⁴. W badaniu <i>EASE</i> wykazano istotną statystycznie przewagę badanego produktu nad PLC w osiągnięciu pierwszorzędownego punktu końcowego, czyli całkowitego wygojenia rany.</p>
	NICE 2023	Pozytywna warunkowo	Chorzy w wieku >6 miesięcy z ranami związanymi z typem dystroficznym	<p>Rekomendacja: NICE rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Filsuvez®, pod warunkiem, że firma dostarczy lek zgodnie z uzgodnionymi warunkami.</p> <p>Uzasadnienie: W opinii NICE brakuje zarejestrowanych metod leczenia pęcherzowego oddzielenia się naskórka (EB), a choroba ta ma istotny wpływ na jakość życia chorych.</p>

⁴ Zgodnie z opisem w rozdziale 5. niniejszej analizy, wszystkie interwencje inne niż produkt leczniczy Filsuvez® należy uznać za terapię wspomagającą (BSC, ang. *Best Supportive Care*) stanowiącą aktualne postępowanie kliniczne (CCM, ang. *current clinical management*)

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			(DEB) lub granicznym (JEB) pęcherzowego oddzieleniem się naskórka.	<p>Obecnie leczenie opiera się na opatrywaniu ran, łagodzeniu bólu i powtarzanych zabiegach chirurgicznych.</p> <p>Dowody na skuteczność produktu leczniczego Filsuvez® oparte są na danych z badania klinicznego, w którym wykazano przewagę badanego produktu nad grupą kontrolną⁵ w szybkości gojenia ran. Wyniki sugerują również, że leczenie produktem Filsuvez® może prowadzić do zmniejszenia powierzchni skóry dotkniętej chorobą.</p>

⁵ Zgodnie z opisem w rozdziale 5. niniejszej analizy, wszystkie interwencje inne niż produkt leczniczy Filsuvez® należy uznać za terapię wspomagającą (BSC, ang. *Best Supportive Care*) stanowiącą aktualne postępowanie kliniczne (CCM, ang. *current clinical management*)

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z odnalezionymi danymi wiadomym jest, iż obecnie nie istnieje żadna zarejestrowana ani skuteczna terapia leczenia chorych z EB, która mogłaby stanowić alternatywę dla leku Filsuvez®.

Oleogel-S10 jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z DEB i JEB u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych o udowodnionej skuteczności, natomiast wszystkie pozostałe interwencje należy uznać za terapię wspomagającą (BSC, ang. *Best Supportive Care*) stanowiącą aktualne postępowanie kliniczne (CCM, ang. *current clinical management*) będącą podejściem do podejmowania decyzji dotyczących wszystkich aspektów opieki nad chorym w oparciu o spójne zasady postępowania i stosowanie najlepszych praktyk dotyczących m.in. leczenia w oparciu o dostępne dowody naukowe [UHN 2018].

W ramach świadczeń chory ma prawo do konsultacji lekarskich, otrzymania wyrobów medycznych, leków oraz żywności, które dostępne są w ramach świadczenia i otrzymania opatrunków znajdujących się na liście refundacyjnej. W ramach świadczenia możliwy jest także transport produktów pod adres wskazany przez chorego.

Na podstawie analizy ankiety skierowanej do eksperta, przeprowadzonej w ramach *Raportu AOTMiT 2023* oraz na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje

terapeutyczne stosowane w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB) u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych, wybrano przykłady interwencji stosowanych w ramach CCM. Należą do nich opatrunki antyadhezyjne oraz preparaty przeciwbakteryjne.

Opisano wybranych reprezentantów z tych kategorii:

- opatrunek antyadhezyjny Mepitel®;
- sulfatiazol srebra.

5.1. CCM

Obecnie leczenie EB polega na leczeniu objawowym – właściwej pielęgnacji ran, w tym na ograniczaniu powstawania pęcherzy i zakażeń poprzez stosowanie na rany nieprzylepnych opatrunków specjalistycznych oraz preparatów przeciwbakteryjnych.

W Polsce dostęp do specjalistycznych opatrunków we wskazaniu EB jest nieodpłatny na mocy zarządzenia nr 107/2024/DSOZ oraz 102/2019/DSOZ, 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*. Ponadto jako komparatory niefinansowane w Polsce dostępne na receptę wskazano środki przeciwbakteryjne (np. sulfatiazol srebra).

Powyższe leki stanowią jedynie przykłady terapii wskazane przez eksperta w *Raporcie AOTMiT z 2023 roku*. Należy zwrócić uwagę, iż leczenie objawowe, wspomagające należy dostosować indywidualnie do obrazu klinicznego choroby. Jest ono zróżnicowane w zależności od praktyki klinicznej w danym kraju oraz sytuacji klinicznej chorego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 7
Charakterystyka wybranych terapii stosowanych w ramach CCM

Komparator	Sulfatiazol srebra [ChPL Argosulfan®]	Opatrunek antyadhezyjny, np. Mepitel® [Mepitel®]
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyki do stosowania zewnętrznego, sulfonamidy Kod ATC: D06BA02	Emplastri microfibrillum cellulosa
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.03.1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7.01.2013 r. Podmiot odpowiedzialny: BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED	n/d Podmiot odpowiedzialny: Mölnlycke Health Care
Sposób działania	Mechanizm działania przeciwbakteryjnego sulfatiazolu srebrowego polega na hamowaniu wzrostu i podziału bakterii, poprzez konkurencyjny antagonizm z kwasem p-aminobenzoesowym i hamowaniu syntezy kwasu foliowego niezbędnego do biosyntezy nukleotydów purynowych u bakterii. Sulfatiazol srebrowy wykazuje szerokie spektrum działania w stosunku do licznych	Opatrunki niechłonne do ran podatnych na uszkodzenie – siatkowe przekazujące wysięk do opatrunku wtórnego, posiadające dodatkowe właściwości funkcjonalne

Komparator	Sulfatiazol srebra [ChPL Argosulfan®]	Opatrunek antyadhezyjny, np. Mepitel® [Mepitel®]
	<p>bakterii zarówno Gramdodatnich jak i Gramujemnych, w tym również wobec <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Sulfatiazol srebrowy wykazuje również działanie przeciw wirusom opryszczki pospolitej, ospy wietrznej i półpaśca. Zabezpiecza ranę oparzeniową przed zakażeniem, tworzy warstwę ochronną, zapewnia właściwą wilgotność a także przyspiesza gojenie rany.</p>	
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Krem stosuje się miejscowo w leczeniu zakażeń w przypadku oparzeń skóry wszystkich stopni (także popromiennych), odleżyn, przewlekłych owrzodzeń podudzi.</p>	<p><i>Epidermolysis bullosa</i>, Przewlekłe owrzodzenia</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> <u>Stosowanie w przypadku oparzeń:</u> Oczyszczoną ranę oparzeniową należy pokryć, w warunkach aseptycznych, warstwą kremu o grubości 2-3 mm. Rana powinna być pokryta kremem przez cały czas leczenia. Jeżeli z jakichś przyczyn część rany zostanie odsłonięta, miejsca odsłonięte należy pokryć świeżą warstwą kremu. Opatrunek na ranę nie jest konieczny, lecz można go założyć w uzasadnionych przypadkach. Krem należy stosować do czasu wygojenia rany lub wykonania przeszczepu skóry. <u>Stosowanie w leczeniu odleżyn oraz przewlekłych owrzodzeń podudzi:</u> Na miejsca zmienione chorobowo należy nałożyć cienką warstwę kremu 2-3 razy na dobę. Podczas stosowania na zakażone rany może pojawić się wysięk. Przed ponownym nałożeniem kremu należy wówczas przemyć ranę, np. wodnym roztworem kwasu borowego 3% lub wodnym roztworem chloroheksydyny 0,1%. <u>Sposób podawania:</u> Krem jest przeznaczony do stosowania na skórę. Można stosować bez opatrunku lub w opatrunkach zamkniętych.</p>	<p>Opatrunek Mepitel® ma siatkową, nieprzylegającą warstwę kontaktową umożliwiającą przepływ wysięku oraz zapewniającą mocowanie i ochronę tkanek. Opatrunek został zaprojektowany do stosowania w leczeniu różnego rodzaju ran wysiękowych, takich jak rozdarcia i otarcia skóry, rany po szwach, oparzenia niepełnej grubości skóry, rany szarpane, miejsca pobrania skóry do przeszczepu, owrzodzenia cukrzycowe stopy, żyłne i tętnicze owrzodzenia goleni. Opatrunek może być stosowany także na ranach bez wysięku, pęcherzach oraz do ochrony skóry wrażliwej i podatnej na urazy. Siatkowa struktura opatrunku Mepitel®, umożliwia, jeśli jest to klinicznie wskazane, stosowanie maści, które przenikają przez opatrunek do łożyska ran. Mepitel® można stosować w połączeniu z takimi produktami jak: Mesorb®, Mextra® Superabsorbent w przypadku ran o dużym wysięku oraz Tubifast® w celu mocowania, a także pod kompresjoterapią. Mepitel® można również stosować podczas NPWT.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.</p>	<p>Finansowanie w ramach <i>Wykazu leków refundowanych</i> z listy A3 <u>Poziom odpłatności</u>: bezpłatnie do limitu Wskazanie: <i>Epidermolysis bullosa</i>, przewlekłe owrzodzenia</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Argosulfan®, Mepitel®, oraz Obwieszczenia MZ [ChPL Argosulfan®, Mepitel®, Obwieszczenie MZ]

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Leczenie EB musi być zorientowane na chorego, dlatego też ocena zmian skórnych i stanu ogólnego chorego jest ważnym narzędziem nie tylko monitorowania chorych, ale także okresowej aktualizacji zalecanej strategii leczenia [Salavastru 2013].

Punkty końcowe oceniane w badaniach EB mogą obejmować wpływ na objawy przedmiotowe lub podmiotowe chorych, takie jak: swędzenie, ból, zapobieganie powstawaniu pęcherzy, gojenie się ran. Zaleca się wykorzystanie punktów końcowych, dla których istnieje zwalidowana i wystarczająco czuła metoda oceny [FDA 2019].

W ocenie skuteczności leczenia bardzo ważną rolę odgrywają punkty końcowe zgłaszane przez chorych oraz przez badacza, ponieważ dostarczają dowodów na to, jak chorzy czują się lub funkcjonują w codziennym życiu [FDA 2019]. Niestety brak jest jednoznacznie określonych punktów końcowych zgłaszanych przez chorych i badacza w ocenie objawów skórnych towarzyszących EB [FDA 2019].

Wśród ogólnych zaleceń dotyczących monitorowania choroby wymienia się ocenę:

- stanu odżywienia – m.in. ocena wskaźnika masy ciała, czy krzywych wzrostu (dla chorych pediatrycznych);
 - anemii – monitorowanie stężenia hemoglobiny;
-

-
- bólu – ocena bólu za pomocą wizualnej analogowej skali bólu – VAS;
 - swędzenia – intensywność świądu należy ocenić za pomocą skali VAS dla świądu;
 - stanu psychicznego chorych – ocena pod kątem objawów depresji [Salavastru 2013].

Testy laboratoryjne przydatne do monitorowania choroby należą do różnych podzbiorów. Ważne jest okresowe badanie morfologii krwi, czynności nerek (azot mocznika, kreatynina, elektrolity), próby wątrobowe, ocena stężenia: albuminy, żelaza, markerów stanu zapalnego, folianów w surowicy, witaminy B12, metabolitów witaminy D oraz badanie moczu. Dodatkowo, w zależności od objawów klinicznych, często może być wymagane wykonanie posiewu z rany w celu oceny zakażeń bakteryjnych. Zalecane są również okresowe:

- badanie okulistyczne;
- urografia w kierunku zwężeń cewki moczowej;
- badanie serca;
- badanie DEXA w kierunku osteoporozy [Salavastru 2013].

Użyteczna może być również biopsja skóry z barwieniem immunofluorescencyjnym lub immunohistochemicznym ze świeżych (<12 godzin) zmian chorobowych, która wykazuje płaszczyznę cięcia i wadliwą ekspresję białek związanych z EB [Salavastru 2013].

W przypadku ran zastosowanie może mieć ocena i monitorowanie z wykorzystaniem:

- skali IGA (ang. *Investigator's Global Assessment*);
- zajęcia powierzchni ciała – BSA (ang. *Body Surface Area*);
- skali DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) u dorosłych lub cDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*) w populacji pediatrycznej;
- arkusza BEBS (ang. *Birmingham EB Severity Score Sheet*) [Salavastru 2013].

Dodatkowo całkowite zamknięcie przewlekłej, niegojącej się rany jest jednym z najbardziej obiektywnych i klinicznie znaczących punktów końcowych [Kern 2023].

W ramach analizy klinicznej dla Oleogel-S10 w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, obecność choroby resztkowej);
-

- jakość życia związana z chorobą (np. jakość życia oceniana z wykorzystaniem Wound-QoL);
- zgłaszane przez chorych (np. ból, sen, ocena w Kwestionariuszu Satysfakcji z Leczenia dla Leków);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego.

W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Filsuvez®, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 8.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Filsuvez® populację docelową dla Oleogel-S10 stanowią chorzy z ranami o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB, ang. <i>dystrophic epidermolysis bullosa</i>) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB, ang. <i>junctional epidermolysis bullosa</i>) u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych.</p> <p>Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla Oleogelu-S10 (Filsuvez®).</p> <p>Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	<p>Filsuvez® w postaci żelu, zawierającego 100 mg ekstraktu.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z ChPL Filsuvez®:</p> <p>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.</p> <p>Żel nie powinien być stosowany oszczędnie, nie należy go wcierać. Żel powinien być ponownie nakładany przy każdej zmianie opatrunku rany.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>CCM, obejmujące opatrunki antyadhezyjne, np. Mepitel® oraz preparaty przeciwbakteryjne, np. sulfatiazol srebra.</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie możliwe wykonanie porównania.</p>	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych na DEB i JEB, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (punkty końcowe związane z zamknięciem rany docelowej; obciążeniem ciała ranami, częstością zmiany opatrunku, zakażeniem rany); • jakość życia (odczuwanie bólu, świądu, jakość snu, zadowolenie z leczenia); • profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opracowania pogładowe.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁶).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: do analizy będą włączane abstrakty konferencyjne, jeśli będą zawierać dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem włączonych publikacji pełnotekstowych.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

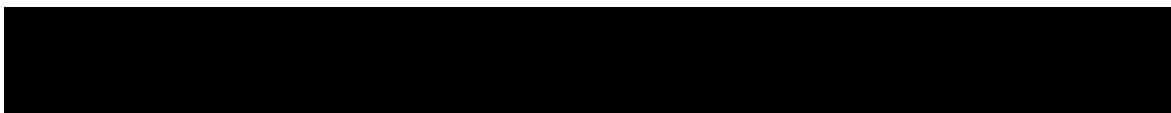
Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia ran w EB	32
Tabela 2. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	41
Tabela 3. Zestawienie substancji antyseptycznych stosowanych do leczenia ran w Polsce	48
Tabela 4. Wskazania do zastosowania poszczególnych substancji antyseptycznych w różnych sytuacjach klinicznych	49
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Filsuvez®	54
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Filsuvez® wydanych przez zagraniczne organizacje	58
Tabela 7 Charakterystyka wybranych terapii stosowanych w ramach CCM.....	62
Tabela 8. Schemat PICOS	70
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	72

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Schematyczne przedstawienie warstw skóry związanych z różnymi typami EB	14
Rysunek 2. Schematyczne przedstawienie kompleksów i białek związanych z różnymi podtypami EBS.....	15
Rysunek 3. Główne struktury zaangażowane w przyleganie warstw skóry	16
Rysunek 4. Algorytm rozpoznania <i>Epidermolysis bullosa</i>	19
Rysunek 5. Objawy pozaskórne EB.....	23
Rysunek 6. Istotność pozycji kwestionariusza potrzeb chorego (PNQ).....	51
	53

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Baardman 2021	Baardman R., Yenamandra V., Duipmans J. i in. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021;35(4):995–1006.
Bardhan 2020	Bardhan A., Bruckner-Tuderman L., Chapple ILC. i in. Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):1–27.
Bodemer 2022	Bodemer C., Soussand L., Sandrin A. i in. French data on the epidemiology and expert healthcare network for epidermolysis bullosa. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2022
Bonamonte 2022	Bonamonte D., Filoni A., De Marco A. i in., Cell Carcinoma in Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa: Review of Current Literature, Cells 2022, 11(8):1365
Bruckner 2020	Bruckner AL., Losow M., Wisk J. i in. The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):1.
ChPL Argosulfan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Argosulfan®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/743/characteristic (data dostępu: 29.11.2023 r.)
ChPL Filsuvez®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Filsuvez®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.10.2024 r.)
Dănescu 2015	Dănescu S., Has C., Şeniă S.C. i in., Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Romania and genotype–phenotype correlations in patients with dystrophic epidermolysis bullosa, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2015, 29
Denyer 2016	Denyer J., Foster L., Turner J., Praktyczne porady dotyczące postępowania z noworodkami i niemowlętami chorymi na różne postacie pęcherzowego oddzielenia naskórka (Epidermolysis Bullosa), Fundacja EB 2016, https://ebpolska.pl/wp-content/uploads/2016/01/Zasady_postepowania_z_noworodkami_chorymi_na_EB.pdf (data dostępu: 02.01.2024 r.)
Diem 2020	Diem A., Wertheim-Tysarowska K., Malka M. i in., Epidermolysis bullosa. Przewodnik dla pacjentów i rodziców, EB Polska 2020, https://www.molnlycke.pl/SysSiteAssets/master-and-local-markets/documents/eb-handbook-master.pdf (data dostępu: 25.04.2024 r.)
EMA EPAR 2022	EMA, Assessment report, Filsuvez, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filsuvez-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 4.04.2023 r.)
FDA 2019	FDA, Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations Guidance for Industry, https://www.fda.gov/media/128419/download (data dostępu: 04.04.2023 r.)
Feinstein 2018	Feinstein JA., Jambal P., Peoples K. i in. Assessment of the timing of milestone clinical events in patients with epidermolysis bullosa from North America. JAMA Dermatol. 2018;155(2):196–203.
Feinstein 2022	Feinstein JA., Bruckner AL., Chastek B. i in. Clinical characteristics, healthcare use, and annual costs among patients with dystrophic epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):367.

Referencja	Opis bibliograficzny
Fine 2016	Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. <i>JAMA Dermatol.</i> 2016;152:1231-8.5
Harvey 2022	Harvey N., Youssefian L., Saeidian AH. i in. Pathomechanisms of epidermolysis bullosa: Beyond structural proteins. <i>Matrix Biology.</i> 2022;110:91–105.
Has 2020	Has C., Bauer JW., Bodemer C. i in. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. <i>British Journal of Dermatology.</i> 2020;183(4):614–27.
Has 2020a	Has C., Liu L., Bolling MC. i in. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. <i>Br J Dermatol.</i> 2020;182(3):574–92.
Hou 2021	Hou PC., Wang HT., Abhee S. i in. Investigational Treatments for Epidermolysis Bullosa. <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2021;22(6):801–17.
Kearney 2019	Kearney S., Donohoe A., McAuliffe E. Living with epidermolysis bullosa: Daily challenges and health-care needs. <i>Health Expect.</i> 2020;23(2):368–76.
Kern 2023	Kern JS., Sprecher E., Fernandez MF. i in. 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>Br J Dermatol.</i> 2023;188(1):12-21.
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Toml.pdf (data dostępu: 04.04.2023 r.)
Mariath 2020	Mariath LM., Santin JT., Schuler-Faccini L. i in. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. <i>An Bras Dermatol.</i> 2020;95:551–69.
Mellerio 2023	Mellerio J.E., Kiritsi D., Marinkovich M.P. i in., Mapping the burden of severe forms of epidermolysis bullosa - Implications for patient management, <i>JAAD Int.</i> 2023, 11:224-232
Mepitel®	Mepitel®, Produkty i rozwiązania, Molnlycke 2023 https://www.molnlycke.pl/produkty-i-rozwiazania/mepitel/ (data dostępu: 03.01.2024 r.)
MP 2017	Medycyna Praktyczna, Wrodzone pęcherzowe oddzielenie się naskórka, 2017, https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/choroby/chorobyskory/170699,wrodzone-pecherzowe-oddzielenie-sie-naskorka (data dostępu: 04.04.2023 r.)
NIAMS 2017	National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, Epidermolysis Bullosa, 2017, https://www.niams.nih.gov/health-topics/epidermolysis-bullosa (data dostępu: 04.04.2023 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
Raport AOTMiT 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Filsuvez (ekstrakt z gatunków <i>Betula pendula</i> Roth, <i>Betula pubescens</i> Ehrh.) we wskazaniu: 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. Opracowanie analityczne, Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego 2023, 8:1-62
Reimer 2019	Reimer A., Hess M., Schwieger-Briel A. i in. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study*. <i>British Journal of Dermatology.</i> 2020;182(6):1437–48.

Referencja	Opis bibliograficzny
Rozporządzenie MZ 2023	<i>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu</i>
Rybkowska 2021	Rybkowska K., Terapia i profilaktyka ran w przebiegu pęcherzowego oddzielania się naskórka (Epidermolysis bullosa), Forum Leczenia Ran 2021, https://forumleczeniaran.pl/terapia-i-profilaktyka-ran-w-przebiegu-pecherzowego-oddzielania-sie-naskorka-epidermolysis-bullosa/ (data dostępu: 02.01.2024 r.)
Salavastru 2013	Salavastru CM., Sprecher E., Panduru M. i in. Recommended strategies for epidermolysis bullosa management in romania. <i>Maedica (Bucur)</i> . 2013;8(2):200–5.
Schröder 2021	Schröder NHB., Korte EWH., Duipmans JC. i in. Identifying Epidermolysis Bullosa Patient Needs and Perceived Treatment Benefits: An Explorative Study Using the Patient Benefit Index. <i>J Clin Med</i> . 2021;10(24):5836.
Tang 2021	Tang JY., Marinkovich MP., Lucas E. i in. A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> . 2021;16(1):175.
UHN 2018	University Health Network, https://cancerpedia.ca/chapters/ClinicalManagement.pdf (data dostępu: 06.02.2024 r.)
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Zarządzenie 2019	NFZ, Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 102/2019/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, 2019, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1022019dsoz,6986.html (data dostępu: 23.01.2024 r.)
Zarządzenie 2024	NFZ, Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 107/2024/DSOZ z dnia 28 października 2024. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43384/Zarzadzenie-107_2024_DSOZ (data dostępu: 30.10.2024 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AWMSG 2023	All Wales Medicines Strategy Group, Oleogel S10 (Filsuvez®) 2022, https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/oleogel-s10-filsuvez/ (data dostępu: 27.11.2023 r.)
Denyer 2017	Denyer J., Pillay E., Clapham J. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. <i>An International Consensus</i> . <i>Wounds International</i> , 2017.
GBA 2023_decyzja	Gemeinsamer Bundesausschuss, Filsuvez, 2023, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5878/2023-02-16_AM-RL-XII_Birkenrindenextrakt_D-862_BAnz.pdf (data dostępu: 04.04.2023 r.)
GBA 2023_uzasadnienie	Gemeinsamer Bundesausschuss, Filsuvez, 2023, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9274/2023-02-16_AM-RL-XII_Birkenrindenextrakt_D-862_TrG.pdf (data dostępu: 04.04.2023 r.)
HAS 2023	Haute Autorité de Santé, Filsuvez, 2023, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20131_FILSUVEZ_PIS_INS_AvisDef_CT20131.pdf (data dostępu: 04.04.2023 r.)
Has 2021	Has C., El Hachem M., Bučková H. i in. Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2021;35(12):2349–60.

Referencja	Opis bibliograficzny
NICE 2023	National Institute For Health And Care Excellence, Birch bark extract for treating epidermolysis bullosa 2023, https://www.nice.org.uk/guidance/hst28/resources/birch-bark-extract-for-treating-epidermolysis-bullosa-pdf-50216326033093 (data dostępu: 27.11.2023 r.)
PTLR 2020	Sopata M., Jawień A., Mrozikiewicz-Rakowska B. i in., 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