



IGNORANTIA NOCET

# Filsuvez<sup>®</sup> (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 kliniczna  
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](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Amryt GmbH

Warszawa, 31.10.2024 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

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 kliniczna 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"> <li>• Koncepcja analizy</li> <li>• Kontrola jakości</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania</li> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>• Kontrola obliczeń</li> <li>• Opis ograniczeń.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.</li> </ul>

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

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>18</b>
3.1. Źródła danych .....	18
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	19
3.3. Ocena jakości badań.....	19
3.4. Strategia wyszukiwania .....	19
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	21
3.6. Badania włączone .....	23
3.6.1. Opracowania wtórne .....	26
3.6.2. Badania pierwotne .....	26
3.7. Ekstrakcja danych.....	45
3.8. Ocena jakości informacji .....	47
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	51
3.9.1. Analiza statystyczna w badaniu <i>EASE</i> .....	54
<b>4. Ocena skuteczności Oleogel-S10+CCM względem żelu kontrolnego+CCM na podstawie badania <i>EASE</i>.....</b>	<b>58</b>
4.1. Faza podwójnie zaślepią badania <i>EASE</i> .....	61

---

---

4.1.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy – pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. dniu badania – faza podwójnie zaślepiena.....	61
4.1.2. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe – faza podwójnie zaślepiena.....	65
4.1.3. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe – faza podwójnie zaślepiena ..	83
4.2. Faza przedłużona badania <i>EASE</i> .....	98
4.2.1. Częstość występowania zakażenia rany – faza przedłużona.....	99
4.2.2. Nasilenie ciężkości zakażenia rany – faza przedłużona .....	100
4.2.3. Zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele względem wartości początkowych w skali EBDASI – faza przedłużona.....	101
4.2.4. Zmiana w nasileniu świądu względem wartości początkowych – faza przedłużona.....	104
4.2.5. Zmiana w odczuwaniu bólu podstawowego – faza przedłużona.....	106
4.2.6. Zmiana w odczuwaniu bólu podczas zmiany opatrunku – faza przedłużona .....	107
4.2.7. Zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele względem wartości początkowych w skali BSAP – faza przedłużona .....	108
4.2.8. Zmiana w jakości snu – faza przedłużona .....	111
4.2.9. Zadowolenie z leczenia – faza przedłużona .....	111
4.2.10. Ocena nasilenia objawów choroby i jakości życia – faza przedłużona.....	112
<b>5. Ocena bezpieczeństwa Oleogel-S10+CCM w porównaniu z żelem kontrolnym+CCM.....</b>	<b>114</b>
5.1. Faza podwójnie zaślepiena badania.....	114
5.1.1. Zgony.....	115

---

---

5.1.2. Działania niepożądane .....	115
5.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	117
5.1.4. Zdarzenia niepożądane.....	120
5.2. Faza przedłużona badania .....	126
5.2.1. Zgony .....	126
5.2.2. Działania niepożądane .....	127
5.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	127
5.2.4. Zdarzenia niepożądane.....	128
5.2.5. Uzupełniające dane o bezpieczeństwie – EMA EPAR 2023 .....	131
<b>6. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....</b>	<b>137</b>
6.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA .....	137
6.1.1. Opis planu zarządzania ryzykiem na podstawie dokumentu <i>EMA RMP 2022</i> .....	139
<b>7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>146</b>
7.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	146
7.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	149
7.1.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC .....	149
<b>8. Ograniczenia.....</b>	<b>151</b>
<b>9. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>154</b>
<b>10. Dyskusja .....</b>	<b>163</b>
<b>11. Załączniki .....</b>	<b>169</b>

---

---

11.1. Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w podgrupach – faza podwójnie zaślepiąca.....	169
11.2. Korelacja pomiędzy całkowitym obciążeniem ciała ranami a bólem podczas zmiany opatrunku – faza podwójnie zaślepiąca.....	170
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	171
11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	172
11.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	173
11.5.1. Badanie <i>EASE</i> .....	173
11.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	178
11.7. Skale oceny jakości badań.....	181
11.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	187
11.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	188
<b>12. Spis tabel .....</b>	<b>190</b>
<b>13. Spis rysunków .....</b>	<b>195</b>
<b>14. Bibliografia.....</b>	<b>197</b>
14.1. Publikacje włączone w ramach przeglądów systematycznych dla Oleogel-S10 (wg PRISMA) .....	197
14.2. Pozostałe referencje bibliograficzne .....	198

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
ANCOVA	ang. <i>analysis of covariance</i> – analiza kowariancji
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
b/d	brak danych
BSAP	ang. <i>body surface area percentage</i> – procent powierzchni ciała zajęty chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie podtrzymujące
CCM	ang. <i>current clinical management</i> – aktualne postępowanie kliniczne
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHW	test Cui, Hung, Wang – test wykonywany w celu ponownego oszacowania wielkości próby w badaniu
CMH	test Cochрана-Mantela-Haenszela
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
DDEB	ang. <i>dominant dystrophic epidermolysis bullosa</i> – dominujące dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka
DEB	ang. <i>dystrophic epidermolysis bullosa</i> – postać dystroficzna pęcherzowego oddzielania się naskórka
DEJ	ang. <i>dermo-epidermal junction</i> – połączenie skórno-naskórkowe
EB	łac. <i>epidermolysis bullosa</i> – pęcherzowe oddzielanie się naskórka
EBDASI	ang. <i>Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index</i> – wskaźnik aktywności choroby EB i bliznowacenia
EBS	ang. <i>epidermolysis bullosa simple</i> – zwykła postać pęcherzowego oddzielania się naskórka
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro – Quality of Life Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja objęta analizą
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLACC	ang. <i>Face, Legs, Activity, Cry, Consolability</i> – skala oceniająca wyraz twarzy, kończyny dolne, aktywność, płacz, możliwość uspokojenia
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
IDMC	ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i> – Niezależny Komitet ds. Monitorowania Danych
IS	istotność statystyczna
IscorEB	ang. <i>the Instrument for Scoring Clinical Outcomes of Research for Epidermolysis Bullosa</i> – instrument oceny klinicznej wyników badań nad pęcherzowym oddzielaniem naskórka
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JEB	ang. <i>junctional epidermolysis bullosa</i> – postać graniczna pęcherzowego oddzielania się naskórka
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
KEB	ang. <i>Kindler epidermolysis bullosa</i> – typ mieszany pęcherzowego oddzielania się naskórka
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/ zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MAR	ang. <i>missing at random</i> – typ brakujących danych, w którym braki zależą tylko od zaobserwowanych obserwacji, a nie od innych braków
MI	ang. <i>multiple imputation</i> – imputacja wielokrotna
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – minimalna istotna różnica
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/o	Nieemożliwe do określenia/ nie obliczano
n/d	Nie dotyczy
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – klasyfikacja do grupy braku odpowiedzi
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo



Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
it	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RDEB	ang. <i>recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i> – postać dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka o recesywnym charakterze dziedziczenia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RWE	ang. <i>real-world evidence data</i> – dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej
SAS	ang. <i>safety analysis set</i> – populacja objęta analizą bezpieczeństwa stosowania
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
TSQM	ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> – kwestionariusz satysfakcji z leczenia
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)
Wound-QoL	ang. <i>wound quality of life</i> – kwestionariusz jakości życia związanej z obecnością rany

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej 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 wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

### POPULACJA

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) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB) 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) 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 (JEB) dochodzi do rozdzielenia tkanek w obrębie błony podstawnej naskórka, głównie w obrębie *lamina lucida*, z powodu nieprawidłowości w hemidesmosomach i filamentach kotwiczących. U osób z najcięższą postacią mogą pojawić się otwarte pęcherze na twarzy, tułowiu i nogach, które mogą ulec zakażeniu lub spowodować poważne odwodnienie z powodu utraty płynów.

W postaci dystroficznej EB (DEB) 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, takiej jak choroba śródmiąższowa płuc, zespół nerczycowy czy dystrofia mięśniowa.

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

#### INTERWENCJA

**Filsuvez® (Oleogel-S10)** w postaci żelu, zawierającego 100 mg ekstraktu z kory brzozej.

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 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 cm<sup>2</sup>, z medianą całkowitej powierzchni rany wynoszącą 735 cm<sup>2</sup>. 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.

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 we wskazaniu o udowodnionej skuteczności, natomiast wszystkie pozostałe stosowane terapie należy uznać za terapię wspomagającą (BSC) stanowiącą zbiór interwencji aktualnie stosowanych w praktyce klinicznej (CCM, ang. *current clinical management*). Jest to podejście 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].

#### 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 nasileniu 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.

#### BADANIA

Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *EASE*, na podstawie którego przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa Oleogel-S10+CCM względem żelu kontrolnego+CCM u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB).

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono łącznie 11 źródeł danych obejmujących publikacje zawierające wyniki badania *EASE* oraz dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, jak również dane otrzymane od Wnioskodawcy.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.5.2024.13.KD. z dnia 26 września 2024 roku analiza została uzupełniona o dane pochodzące z dokumentu *EMA EPAR 2023*, który opublikowano w związku z uzyskaniem ostatecznych wyników badania *EASE*.

## 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.

## WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *EASE* stanowiło pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. dniu badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto u statystycznie większego odsetka chorych otrzymujących Oleogel-S10+CCM w porównaniu do chorych otrzymujących żel kontrolny+CCM. Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej stanowił pierwszy kluczowy drugorzędowy punkt końcowy i był wyraźnie krótszy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Chorzy w podgrupie JEB dwukrotnie szybciej uzyskiwali zamknięcie rany docelowej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Również w podgrupie RDEB czas do zamknięcia rany docelowej był wyraźnie krótszy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Z tego względu wyniki dla kolejnych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych nie są potwierdzające.

Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 90. dniu badania wystąpiło u wyraźnie większego odsetka chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, a częstość występowania zakażenia rany docelowej była niewielka w obu grupach. Mimo braku istotnych statystycznie różnic między grupami, to w grupie badanej obserwowano wyraźną poprawę.

W 90. dniu leczenia redukcja wyniku w skali EBDASI, BSAP i wg kwestionariusz Wound-QoL oraz w wielkości rany docelowej była większa w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, a redukcja w nasileniu świądu była porównywalna w obu grupach, przy czym u chorych w wieku >14 r.ż. wyraźnie większą redukcję czasu trwania świądu, niepokoju związanego ze świądem, następstw świądu oraz obszaru ciała objętego świądem względem wartości początkowych zaobserwowano w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, co przekłada się na poprawę jakości życia chorych w grupie badanej. Zmniejszenie odczuwania bólu podstawowego względem wartości początkowych było większe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej u chorych w wieku <4 lat, a zmniejszenie odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku względem wartości początkowych było większe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej u chorych w obu grupach wiekowych co również przekłada się na poprawę jakości życia chorych w grupie badanej. Ponadto warto podkreślić, że chorzy w grupie badanej wymagali wyraźnie rzadszych zmian opatrunku niż chorzy w grupie kontrolnej, co wiązało się z mniejszym odczuwaniem bólu, zmniejszeniem ryzyka zakażeń i poprawą jakości życia chorych.

W przypadku większości punktów końcowych skuteczność Oleogel-S10+CCM w fazie przedłużonej badania EASE wzrastała wraz z długością trwania leczenia lub utrzymywała się na stabilnym poziomie względem efektu terapeutycznego osiągniętego podczas fazy podstawowej badania w grupie chorych otrzymujących interwencję badaną. W grupie chorych, którzy zmienili leczenie z żelu kontrolnego na Oleogel-S10+CCM w fazie przedłużonej badania obserwowano poprawę większości wyników po otrzymaniu interwencji badanej.

Ostateczne wyniki skuteczności Oleogel-S10+CCM pochodzące z dokumentu EMA EPAR 2023 (data odcięcia 1 lipca 2022 roku) nie wpływają na zmianę wniosku o wysokiej wartości klinicznej analizowanej interwencji.

## WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

W czasie 90. dni fazy podstawowej badania nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu** zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

**Działania niepożądane** ogółem w 90. dniu wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i w grupie kontrolnej. **Ciężkie działania niepożądane** oraz **ciężkie działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu** wystąpiły wyłącznie u 1 chorego z grupy badanej.

**Ciężkie zdarzenia niepożądane** w czasie 90 dni obserwacji wystąpiły u podobnego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej. Wśród ciężkich AE najczęściej zgłaszano zakażenia i zarażenia pasożytnicze. **Ciężkie AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu** wystąpiły wyłącznie u 2 (1,8%) chorych w grupie badanej.

**Zdarzenia niepożądane** ogółem w czasie 90 dni obserwacji wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej (81,7%) i w grupie kontrolnej (80,7%). Większość zdarzeń niepożądanych była o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Również **AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu** wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach (2,8% w grupie badanej vs 1,8% w grupie kontrolnej). **TEAE związane z powikłaniem rany** ogółem w czasie 90 dni obserwacji zgłoszono u większego odsetka chorych w grupie badanej (61,5%) niż w grupie kontrolnej (53,5%), najczęściej raportowano zwiększenie rozmiaru rany i ponowne otwarcie rany.

W czasie 24. miesięcy fazy przedłużonej badania odnotowano łącznie 9 **zgonów**, jednak żaden ze zgonów nie został uznany za związany z badanym leczeniem, a wszystkie uznano za wynikające z przebiegu choroby.

**Działania niepożądane** ogółem w czasie 24. mies. fazy przedłużonej wystąpiły łącznie u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej (24,8%) i w grupie kontrolnej (22,8%). **Ciężkie działania niepożądane** wystąpiły u 1 (1,0%) chorego w każdej z grup, a **działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu** wystąpiły wyłącznie u 3 (2,9%) chorych w grupie, która stosowała żel kontrolny+CCM w fazie podstawowej badania.

U 50 chorych (24,4%) w fazie przedłużonej badania wystąpiło co najmniej jedno **ciężkie zdarzenie niepożądane**, a **ciężkie AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu** wystąpiły u 12 (5,9%) chorych.

W analizie ujęto ostateczne wyniki dotyczące bezpieczeństwa Oleogel-S10+CCM pochodzące z dokumentu EMA EPAR 2023 (data odcięcia 1 lipca 2022 roku). Zgodnie z opinią CHMP sformułowaną w tym dokumencie, w porównaniu do danych o bezpieczeństwie poddanych ocenie na etapie rejestracji analizowanej interwencji (dane zgromadzone do 21 kwietnia 2021 roku) nie odnotowano zauważalnych zmian w zakresie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w okresie do ostatecznego zamknięcia bazy danych.

## OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

EMA na podstawie wykazanej skuteczności i braku ogólnoustrojowych działań niepożądanych terapii Oleogel-S10 w badaniach klinicznych oceniła ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu

lecniczego Filsuvez® jako pozytywny. Na podstawie przedstawionych w niniejszej analizie danych można wnioskować o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka.

W dokumencie *EMA RMP 2022* za istotne zagrożenia związane ze stosowaniem Oleogel-S10 uznano reakcje alergiczne u chorych z reakcjami nadwrażliwości na triterpeny brzożowe lub substancje pomocnicze o ciężkim nasileniu w wywiadzie. W celu zminimalizowania ryzyka w ChPL Filsuvez® zawarto informację o przeciwwskazaniach do stosowania, ostrzeżenie i informację o środkach ostrożności podczas leczenia oraz informacje o zdarzeniach niepożądanych. Za istotne potencjalne zagrożenie uznano zakażenie rany i zachorowanie na raka płaskonabłonkowego lub inny nowotwór złośliwy skóry.

Zgodnie z *ChPL Filsuvez®* wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wymieniono powikłanie rany. W bazach ADRReports oraz WHO UMC, w których gromadzone są zgłoszenia dotyczące bezpieczeństwa do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, a także problemy z produktem leczniczym (ang. *product issues*).

## WNIOSKI

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania Oleogel-S10 w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych. Produkt leczniczy Filsuvez® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania Oleogel-S10 w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych. Produkt leczniczy Filsuvez® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

Analiza skuteczności Oleogel-S10+CCM względem żelu kontrolnego+CCM wykazała znamienne przewagę interwencji badanej dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

Analiza profilu bezpieczeństwa Oleogel-S10+CCM wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. W dokumencie EMA potencjalne działanie proliferacyjne i/lub rakotwórcze Oleogel-S10 zostało wymienione jako ważne potencjalne ryzyko, jednakże w badaniu *EASE* raportowano pojedyncze przypadki wystąpienia tego nowotworu a żaden przypadek nie został uznany za związany z leczeniem. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania Oleogel-S10 i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Produkt leczniczy Filsuvez® jest pierwszym skutecznym lekiem dopuszczonym do stosowania w DEB i JEB w Polsce u chorych w wieku powyżej sześciu miesięcy i mimo ograniczonego poparcia wynikami skuteczności pierwszorzędowego punktu końcowego wynikami drugorzędowych punktów końcowych niezaspokojona potrzeba lecznicza chorych z EB jest tak duża, że jakkolwiek korzystny efekt terapeutyczny ma znaczenie kliniczne u tych chorych. Ponadto lek ten uzyskał status leku sierocego. Dlatego też, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Filsuvez® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z DEB i JEB u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej 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 wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---

---

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna 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 – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
-



- 
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
  - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
  - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
  - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - charakterystyki grupy osób badanych;
    - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
    - wskazania źródeł finansowania badania;
  - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

---

## 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline;
- Embase;
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>1</sup> (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

---

<sup>1</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

---

## 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch spośród wskazanych analityków (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (██████) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

## 3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne oceniano w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2023].

W załączniku 11.7 przedstawiono wzory skal.

## 3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (DEB i JEB) oraz interwencji badanej (Oleogel-S10). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. Wyszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed,

---

---

należy pamiętać, że obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach The Cochrane Library i Medline wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text* i *All fields*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla Oleogel-S10 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, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.4.

---

### 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	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.  Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla Oleogel-S10 (Filsuvez®).	Niezgodna z kryteriami włączenia
<b>Interwencja</b>	Filsuvez® w postaci żelu, zawierającego 100 mg ekstraktu.  Dawkowanie zgodnie z ChPL Filsuvez®:  Żel należy nakładać na powierzchnię rany na grubość około 1 mm i przykryć jałowym, nieprzyklepnym opatrunkiem lub nałożyć żel na opatrunek, tak aby żel był w bezpośrednim kontakcie z raną.  Żel powinien być ponownie nakładany przy każdej zmianie opatrunku rany.	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory <sup>2</sup>	CCM, obejmujące opatrunki antyadhezyjne, np. Mepitel® oraz preparaty przeciwbakteryjne, np. sulfatiazol srebra.	Niezgodny z założonymi.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączone będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie możliwe wykonanie porównania.	
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"> <li>• odpowiedź na leczenie (punkty końcowe związane z zamknięciem rany docelowej; obciążeniem ciała ranami, częstością zmiany opatrunku, zakażeniem rany);</li> <li>• jakość życia (odczuwanie bólu, świądu, jakość snu, zadowolenie z leczenia);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Nie zgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	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 <sup>3</sup> ).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	Nie zgodne z założonymi.
	Publikacje pełnotekstowe. <b>Komentarz:</b> do analizy będą włączane abstrakty konferencyjne jeśli będą zawierać dodatkowe dane dla kluczowych punktów końcowych lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem włączonych publikacji pełnotekstowych.	
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.

<sup>2</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

<sup>3</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
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.

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 56 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 22 publikacji i rekordów w formie tytułów i abstraktów.

Ponadto od Wnioskodawcy otrzymano 1 publikację oraz w wyniku przeszukiwania odniesień bibliograficznych odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji, w tym:

- badania pierwotne – 3 publikacje do badania *EASE* [Kern 2023, ab. konf. Murell 2023, ab. konf Murell 2022];
- publikacje do dodatkowego bezpieczeństwa i opisu stosunku korzyści do ryzyka – 6 publikacji [EMA EPAR 2022, EMA RMP 2022, ChPL Filsuvez®, FDA 2023, ADRReports 2023, WHO UMC 2023];
- dane włączone na podstawie odniesień bibliograficznych – 1 publikacja [NICE 2023];

- 
- dane otrzymane od Wnioskodawcy – 1 publikacja [Dane od Wnioskodawcy].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono badań zakończonych nieopublikowanych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>4</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.6.

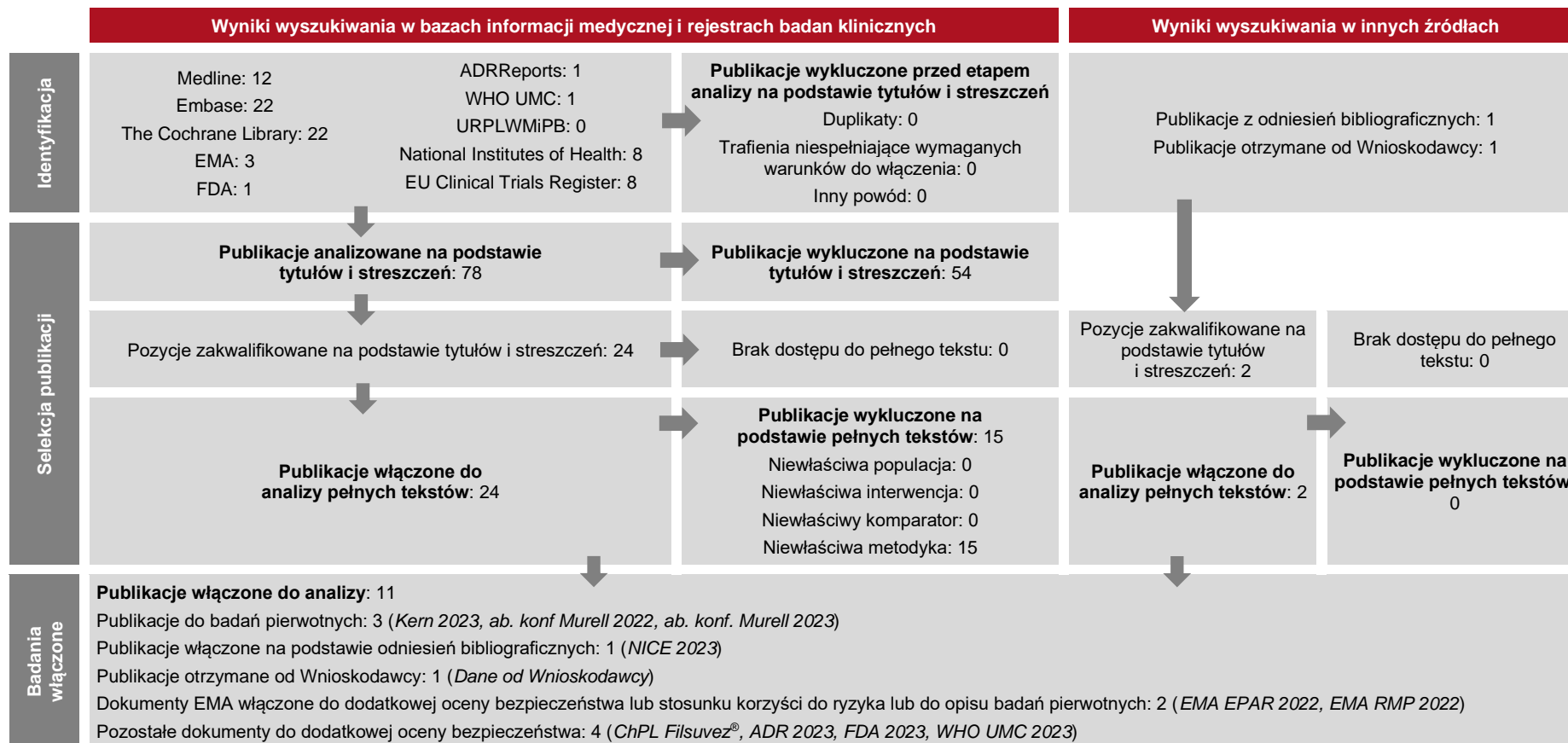
---

<sup>4</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---



**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



---

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.5.2024.13.KD. z dnia 26 września 2024 roku analiza została uzupełniona o dane pochodzące z dokumentu *EMA EPAR 2023*, który opublikowano w związku z uzyskaniem ostatecznych wyników badania *EASE*.

Uprzednio, w dokumencie *EMA EPAR 2022* przedstawione zostały dane do 21 kwietnia 2021 roku. Dokument *EMA EPAR 2023* obejmuje okres od 21 kwietnia 2021 roku do 1 lipca 2022 roku, dlatego dane pochodzące z dokumentu *EMA EPAR 2023* zostały przedstawione na zasadzie uzupełnienia danych pochodzących z pozostałych wskazanych w analizie klinicznej źródeł. Istotne jest, że zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA EPAR 2023* zaktualizowane wyniki nie wpływają na zmianę wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanej interwencji.

### **3.6.1. Opracowania wtórne**

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

### **3.6.2. Badania pierwotne**

Do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *EASE* z otwartym przedłużeniem, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania miejscowo żelu Oleogel-S10+CCM w stosunku do żelu kontrolnego+CCM u chorych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka.

W raporcie uwzględniono dane z badania *EASE* przedstawione w publikacji *Kern 2023*, dokumencie *EMA EPAR 2022*, dokumencie *NICE 2023* oraz w Dokumencie od Wnioskodawcy i w abstraktach konferencyjnych *ab. konf. Murell 2022* oraz *ab. konf. Murell 2023*.

Chorzy włączenia do badania *EASE* zostali przydzieleni do grupy stosującej Oleogel-S10+CCM nakładany bezpośrednio na ranę co najmniej raz na cztery dni oraz do grupy stosującej żel kontrolny+CCM na ranę co najmniej raz na cztery dni. Dodatkowo możliwe schematy podania leku oraz zmiany opatrunku obejmowały niniejsze częstotliwości: codziennie, co 2 dni, co 3 dni, co 4 dni, 2 razy w tygodniu, 3 razy w tygodniu oraz inną częstotliwość, przy czym większość chorych stosowała schematy zmiany opatrunku codziennie co 2 dni, co

---

3 dni lub co 4 dni<sup>5</sup>. Należy zauważyć, że w ChPL Filsuvez® wskazano, że żel powinien być ponownie nakładany przy każdej zmianie opatrunku rany.

W badaniu *EASE* interwencje aktualnie stosowane w praktyce klinicznej (CCM, ang. *current clinical management*) należy rozumieć jako pozostałe dostępne i stosowane terapie uznane za najlepszą terapię wspomagającą w analizowanym wskazaniu. W ramach CCM chorzy stosowali opatrunki antyadhezyjne na każdą ranę oraz mieli możliwość stosować dodatkowe leczenie wspomagające według uznania badacza, spośród opcji przedstawionych w poniższej tabeli, w tym płynne środki antyseptyczne, kąpiele m.in. z chlorheksydyną, antybiotyki ogólnoustrojowe i miejscowe kortykosteroidy. Opcje leczenia wspomagającego mogły różnić się w zależności od fazy badania (podwójnie zaślepiona vs przedłużenia) oraz w zależności od stosowania na ranę docelową EB lub ranę dodatkową spełniającą kryteria rany docelowej oraz inne rany.

**Tabela 2.**  
**Leczenie wspomagające w czasie badania *EASE***

Leczenie wspomagające w badaniu <i>EASE</i>	
Dozwolone w czasie badania	<p><u>Dozwolone podczas obu faz badania (faza podwójnie zaślepiona i faza przedłużenia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• płynne środki antyseptyczne, takie jak poliheksanid, produkty jodowe lub dichlorowodorek oktenidyny przy każdej zmianie opatrunku na ranie w celu oczyszczenia docelowej rany EB (i dodatkowych ran spełniających kryteria rany docelowej) i/lub zmniejszenia kolonizacji mikrobiologicznej docelowej rany EB (i dodatkowych ran spełniających kryteria rany docelowej) przed rozpoczęciem leczenia badanego;</li> <li>• kąpiel (np. z użyciem chlorheksydyny, rozcieńczonego wybielacza lub soli) przed badanym leczeniem przy każdej zmianie opatrunku na ranie;</li> <li>• antybiotyki ogólnoustrojowe, z wyjątkiem leczenia zakażeń rany docelowej EB lub dodatkowych ran spełniających kryteria rany docelowej;</li> <li>• steroidy wziewne, okulistyczne lub miejscowe, takie jak zawiesina budezonidu na zwężenia przetyku (np. Pulmicort Respules® 0,25 mg/2 ml lub 0,5 mg/2 ml);</li> <li>• terapia wspomagająca według uznania badacza.</li> </ul> <p><u>Dozwolone podczas obu faz badania (faza podwójnie zaślepiona i faza przedłużenia) w leczeniu każdej rany EB, z wyjątkiem rany docelowej EB lub dodatkowych ran spełniających kryteria rany docelowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opatrunki ze srebrem;</li> <li>• sulfadiazyna srebra;</li> <li>• antybiotyki stosowane miejscowo;</li> <li>• miejscowe steroidy.</li> </ul>
Niedozwolone w czasie badania	<p><u>Nie dozwolone na obszarach ciała dotkniętych ranami EB podczas fazy podwójnie zaślepionej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• produkty do pielęgnacji skóry, takie jak kremy (w tym kremy barierowe), maści (i opatrunki zawierające miejscowe emolienty, np. gaza wazelinowana), zele lub emolienty;</li> </ul>

<sup>5</sup> liczbę chorych stosujących poszczególne schematy zmian opatrunku opisano w suplemencie do publikacji pełnotekstowej

### Leczenie wspomagające w badaniu EASE

Nie dozwolone podczas obu faz badania (faza podwójnie zaślepiona i faza przedłużenia) na docelowych ranach EB oraz rany docelowej EB lub dodatkowych ran spełniających kryteria rany docelowej (chyba że przed użyciem nastąpiło całkowite zamknięcie i potwierdzona epitelializacja rany):

- opatrunki ze srebrem;
- sulfadiazyna srebra;
- antybiotyki stosowane miejscowo;
- miejscowe steroidy.

Nie dozwolone do 3. miesiąca fazy przedłużenia:

- steroidy ogólnoustrojowe (z wyjątkiem stosowania wziewnego, okulistycznego lub miejscowego, takiego jak zawiesina budezonidu w przypadku zwężeń przetyku np. Pulmicort Respules® 0,25 mg/2 ml lub 0,5 mg/2 ml);
- leczenie immunosupresyjne lub chemioterapia cytotoksyczna;
- ogólnoustrojowe antybiotyki w leczeniu zakażeń rany docelowej EB lub dodatkowych ran spełniających kryteria rany docelowej.

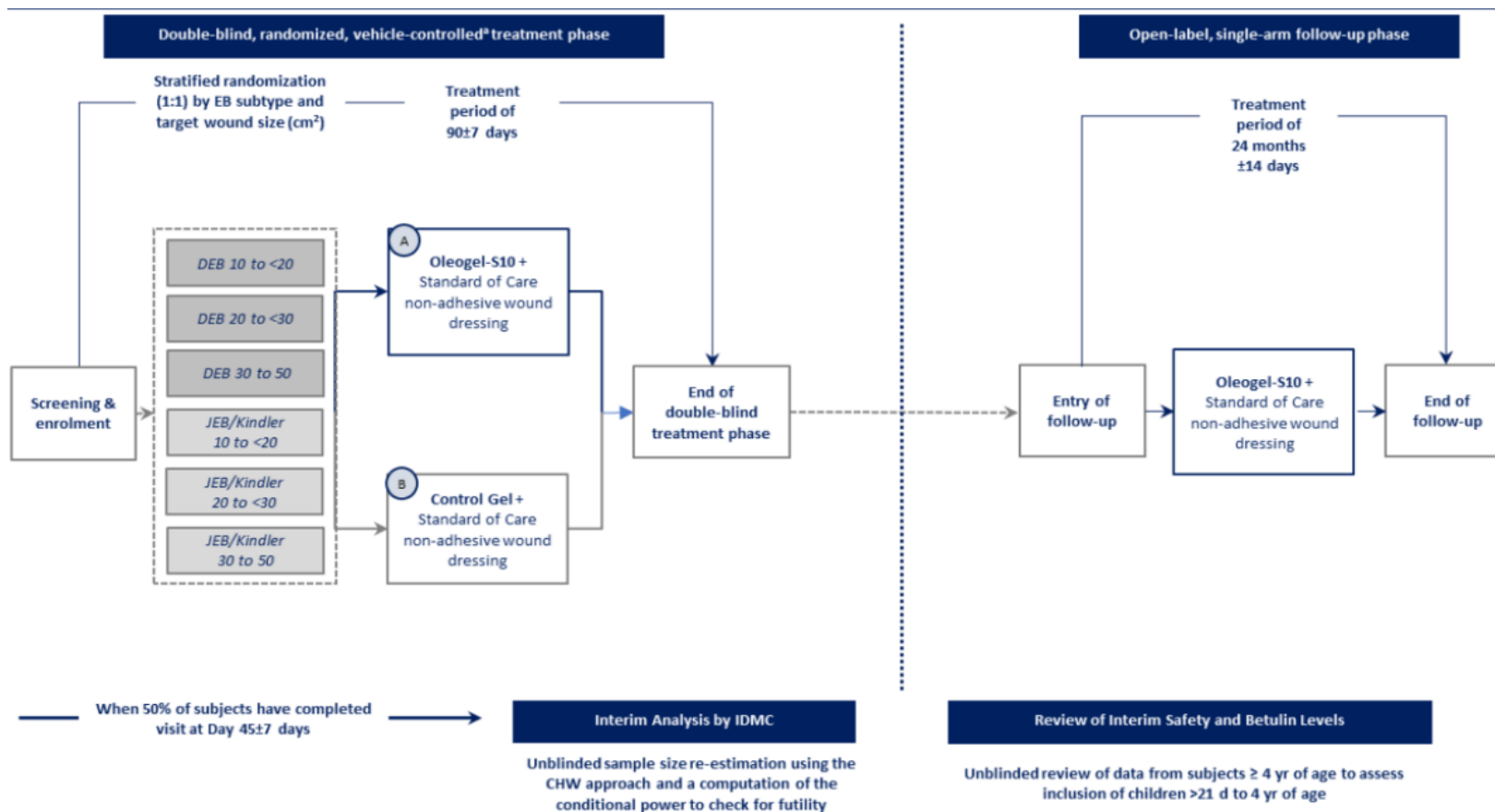
Źródło: opracowanie własne na podstawie EASE (Kern 2023)

---

Po ukończeniu przez chorych 90. dniowego podwójnie zaślepionego okresu leczenia następował okres otwartego przedłużenia badania trwający 24 miesiące, w którym wszyscy chorzy stosowali Oleogel-S10+CCM. Poniższy rysunek przedstawia schemat badania *EASE*.

---

**Rysunek 2.**  
**Schemat badania EASE**



Źródło: EMA EPAR 2022

---

W badaniu *EASE*, spełniającym kryteria włączenia do analizy populacja obejmowała chorych spełniających poniższe kryteria włączenia:

- wiek  $\geq 4$  r.ż. Dodatkowo do badania mogły zostać włączone również dzieci w wieku  $\geq 21$  dni i  $< 4$  lat, jednakże włączenie to mogło się odbyć tylko po potwierdzeniu przez IDMC bezpieczeństwa interwencji w śródkresowej analizie bezpieczeństwa;
- podtypy dziedzicznego EB: DEB, JEB, KEB;
- obecność rany docelowej (tj. rany EB o częściowej grubości i powierzchni 10-50 cm<sup>2</sup> i wieku  $\geq 21$  dni i  $< 9$  miesięcy) poza obszarem odbytowo-płciowym;
- pisemna, świadoma zgoda uczestnika i/ lub przedstawiciela prawnego na udział w badaniu po uprzednim poinformowaniu i zrozumieniu formularza świadomej zgody;
- chęć i możliwość uczestnika i/ lub przedstawiciela prawnego do postępowania zgodnie z procedurami i instrukcjami badania.

Do badania włączono ostatecznie 17 chorych w wieku 0-4 lat oraz 85 chorych w wieku od 4 do 12 lat. Dodatkowo, jak wskazano przez autorów publikacji, do badania *EASE* nie włączono żadnego chorego z podtypem KEB, natomiast w toku badania wyniki dla podtypu DEB przedstawiono dodatkowo w podziale na postać recesywną i dominującą DEB. Według *ChPL Filsuvez*®, Oleogel-S10 powinien być stosowany w populacji chorych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB) w wieku  $\geq 6$  miesięcy. Populacja chorych w badaniu *EASE* jest więc zgodna z zarejestrowanym wskazaniem, natomiast mniejsza liczba chorych w poszczególnych grupach wiekowych, czy też brak włączenia chorych dla podtypu KEB może być związana z faktem, iż EB należy do chorób rzadkich.

Natomiast do otwartego przedłużenia badania kwalifikowali się chorzy, którzy ukończyli podwójnie zaślepioną część badania *EASE*.

Wyniki obejmowały całą populację chorych, ale dokonano również analizy w podgrupach. Chorych podzielono na trzy podgrupy ze względu na podtyp dziedzicznego EB:

- chorzy z podtypem łączącym pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB) – grupa przyjmująca Oleogel-S10+CCM (N=11), grupa przyjmująca żel kontrolny+CCM (N=15);
-

- chorzy z podtypem recesywnym dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka (RDEB) – grupa przyjmująca Oleogel-S10+CCM (N=91), grupa przyjmująca żel kontrolny+CCM (N=84);
- chorzy z podtypem dominującym dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka (DDEB) – grupa przyjmująca Oleogel-S10+CCM (N=6), grupa przyjmująca żel kontrolny+CCM (N=14).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. dniu obserwacji. Natomiast pierwszym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej do 90. dnia leczenia.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*) obejmującej wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali  $\geq 1$  dawkę analizowanej interwencji.

W badaniu zastosowano testowanie hierarchiczne. Szczegóły dotyczące analizy statystycznej zastosowanej w badaniu *EASE* przedstawiono w rozdziale 3.9.1.

W związku z informacjami zawartymi powyżej, populację chorych włączonych do badania *EASE* określono jako zgodną z populacją chorych będącą przedmiotem niniejszej analizy. W badaniu analizie poddano punkty końcowe kluczowe w leczeniu EB.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę badania. Szczegółowa ocena krytyczna badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 11.5.



**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badania włączonego do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
EASE (Kern 2023)	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo z otwartym przedłużeniem badania, z grupami równoległymi, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5 RoB2: umiarkowane ryzyko	90 dni (faza podwójnie zaślepiona), 24 miesiące (otwarte przedłużenie badania)	Chorzy z pęcherzowym oddzieleniem naskórka (EB) o podtypie JEB, DEB lub KEB (do badania nie włączono żadnego chorego z podtypem KEB).	Faza podwójnie zaślepiona badania Grupa badana: N=109 Grupa kontrolna: N=114 Faza przedłużona badania Grupa badana: N=205 <sup>6</sup>	Oleogel-S10+CCM nakładany w warstwie o grubości 1 mm bezpośrednio na rany co najmniej raz na cztery dni <sup>7</sup> .	<u>Faza podwójnie zaślepiona badania:</u> Żel kontrolny składający się z rafinowanego oleju słonecznikowego, wosku pszczelego, wosku żółtego i wosku karnauba nakładany w warstwie o grubości 1 mm bezpośrednio na rany + CCM co najmniej raz na cztery dni.
						<b>Uwagi:</b> Chorzy wraz z żelem stosowali na ranę opatrunki antyadhezyjne, a dodatkowo mogli stosować leczenie wspomagające według uznania badacza (w tym płynne środki antyseptyczne, kąpiele m.in. z chlorheksydyną, stosowanie antybiotyków ogólnoustrojowych i miejscowe kortykosteroidy). Pełny opis zakresu opcji leczenia wspomagającego przedstawiono w rozdziale 3.6.2.	

<sup>6</sup> w tym chorzy stosujący Oleogel-S10+CCM od początku badania N=100 i chorzy stosujący żel kontrolny+CCM w fazie podwójnie zaślepionej badania N=105

<sup>7</sup> W fazie przedłużonej badania wszyscy chorzy stosowali Oleogel-S10+CCM nakładany bezpośrednio na ranę co najmniej raz na cztery dni

### 3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych z badania *EASE*, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 11.6. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

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

- pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. i 90. dniu badania;
- 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 względem wartości początkowych (w tym wynik wg EBDASI i BSAP);
- zmiana nasilenia świądu względem wartości początkowych (wg Itch Man i Leuven Itch);
- zmiana w odczuwaniu bólu podstawowego oraz podczas zmiany opatrunku względem wartości początkowych (wg Wong Baker FACES® i FLACC);
- zmiana wielkości rany docelowej względem wartości początkowych i średnia wielkość rany docelowej;
- częstość zmiany opatrunku (w tym konieczność oraz brak konieczności codziennej zmiany opatrunku);
- zmiana w jakości snu względem wartości początkowych (wg Wound-QoL i Likerta);
- zadowolenie z leczenia (wg TSQM);
- ocena nasilenia objawów choroby i jakości życia w fazie przedłużonej badania (wg IscorEB i EQ-5D);
- profil bezpieczeństwa (zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, TEAE związane z powikłaniem rany).

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

**Tabela 4.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
<b>Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej</b>	<i>EASE</i>	<p><b>Odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej do 45. dnia badania był pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EASE.</b></p> <p>Pierwsze całkowite zamknięcie rany zdefiniowano jako pierwsze wystąpienie reepitelizacji skóry bez drenażu według oceny klinicznej badacza.</p> <p>Po 7 dniach potwierdzano czy rana jest całkowicie zamknięta.</p> <p>W dniu 0. badania badacz wybierał ranę docelową oraz do czterech ran dodatkowych spełniających kryteria docelowe ran dodatkowych<sup>8</sup>. Rany docelowe i rany dodatkowe były oceniane pod kątem zamknięcia na podstawie oceny klinicznej i dokumentacji fotograficznej. Badacz lub upoważniony członek zespołu badawczego dokumentował fotograficznie ranę docelową oraz dodatkowe rany za pomocą systemu ARANZ Silhouette®.</p> <p>Kryteria kwalifikacji ran docelowych obejmowały rany o częściowej grubości o wielkości 10 - 50 cm<sup>2</sup> i obecne ≥21 dni i &lt;9 miesięcy.</p>	<p>Im więcej chorych z całkowitym zamknięciem rany docelowej w 45. dniu badania, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Docelowy czas zamknięcia rany wynoszący 45 dni jest zgodny z definicją IscorEB, według której przewlekłe rany EB to takie, które są obecne przez &gt; 6 tygodni [EASE (Kern 2023)].</p> <p>Ocena została wykonana zgodnie z wytycznymi FDA <i>Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds – Developing Products for Treatment</i> [FDA 2001].</p> <p>Całkowite zamknięcie przewlekłej, niegojącej się rany jest jednym z najbardziej obiektywnych i klinicznie znaczących punktów końcowych dot. gojenia rany [FDA 2001]. W badaniach dotyczących</p>
	<i>EASE</i>	<p><b>Odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w 90. dniu badania był kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu EASE.</b></p>	<p>Im więcej chorych z całkowitym zamknięciem rany docelowej w 90. dniu badania, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	

<sup>8</sup> W przypadku, gdy kilka ran o częściowej grubości spełniało kryteria rany docelowej, rana o największym rozmiarze, największej głębokości i najdłuższej istniejąca była wybierana jako rana docelowa, w oparciu o ocenę kliniczną badacza

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	EASE	Dodatkowo mierzono zmianę w wielkości rany docelowej od wartości wyjściowej do 90. dnia badania oraz średnią wielkość rany.	Im większa zmiana w wielkości rany docelowej w porównaniu z początkową wielkością, tym skuteczniejsze leczenie.	przewlekłych ran należy mierzyć liczbę całkowicie zamkniętych ran w określonym czasie. Skuteczność definiuje się jako znacząco większy odsetek chorych z zamknięciem ran w grupie badanej niż kontrolnej [FDA 2001].
Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej	EASE	<p><b>Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej stanowił pierwszy kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</b> w badaniu EASE i mierzony był do 90. dnia badania.</p> <p>Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej EB w dniach obliczono jako datę całkowitego zamknięcia rany - datę pierwszego badanego leczenia +1.</p> <p>Jeśli zamknięcie rany nie nastąpiło przed końcem podwójnie zaślepienego okresu badania, czas do pierwszego całkowitego zamknięcia cenzurowano w dniu wizyty kończącej okres podwójnie zaślepieniony lub w dniu ostatniej oceny w okresie zaślepienym w przypadku wczesnego przerwania udziału w okresie podwójnie zaślepienym.</p>	Im krótszy czas do całkowitego zamknięcia rany docelowej, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas potrzebny do osiągnięcia całkowitego wygojenia rany jest klinicznie ważnym punktem końcowym dla oceny potencjalnej korzyści z zastosowania leczenia gojenia rany w EB. Szybsze gojenie się ran wiąże się z mniejszą liczbą objawów związanych z otwartymi ranami (np. ból i swędzenie) i z potencjalnie mniejszym prawdopodobieństwem zakażenia rany [EASE (Kern 2019)].
Całkowite obciążenie ranami na ciele	EASE)	<p>Zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele w 90. dniu badania względem wartości początkowych stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu EASE.</p> <p>Obciążenie ranami na ciele mierzone było za pomocą wyniku w skali EBDASI określającej aktywność choroby.</p> <p>Skala EBDASI ocenia aktywność choroby w dwunastu obszarach skóry, z wyłączeniem skóry głowy, błon</p>	Im niższy wynik w skali EBDASI, a tym samym mniejsze obciążenie ranami na ciele, tym skuteczniejsze leczenie.	Skala EBDASI to częściowo zwalidowany instrument specyficzny dla EB, który ocenia aktywność choroby i uszkodzenia. Obniżenie wyniku w skali EBDASI o >9 wskazuje

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>śluzowych, paznokci i innych powierzchni nabłonkowych. Punkty dot. aktywności choroby i uszkodzeń są sumowane, dając całkowity wynik równy 506 [Jain 2016].</p> <p>Wynik w skali EBDASI oznacza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-42 – łagodne nasilenie choroby;</li> <li>• 43-106 – umiarkowane nasilenie choroby;</li> <li>• 107-506 – ciężkie nasilenie choroby [Jain 2016].</li> </ul>		<p>na klinicznie istotną poprawę. Wzrost wyniku o 3 wskazuje na pogorszenie choroby [Jain 2016].</p>
	<i>EASE</i>	<p>Zmiana odsetka powierzchni ciała dotkniętej ranami o częściowej grubości związanymi z EB względem wartości początkowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>EASE</i> i oceniana była za pomocą skali BSAP, określającej procent powierzchni ciała zajęty ranami EB o częściowej głębokości.</p>	<p>Im niższy wynik w skali BSAP, tym mniejszy obszar ciała dotkniętego ranami oraz tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>EB jest chorobą skóry, a większa powierzchnia zajęcia skóry ranami wpływa na jakość życia chorych i świadczy o wyższym obciążeniu chorobą, dlatego też ocena BSAP jest ważna w celu monitorowania przebiegu i obciążenia chorobą.</p> <p>Istnieją trzy możliwości oceny za pomocą skali BSAP: reguła dziewiątek, reguła dłoni i według Lunda i Browdera. Najczęściej stosowana jest ocena według Lunda i Browdera, która uważana jest za najdokładniejszą [EASE (Kern 2019)].</p>
Częstość zmiany opatrunku	<i>EASE</i>	<p>W badaniu <i>EASE</i> dodatkowo raportowano częstość występowania konieczności oraz braku konieczności codziennej zmiany opatrunku.</p>	<p>Im niższa częstość raportowania konieczności codziennej zmiany opatrunku, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im wyższa częstość raportowania braku</p>	<p>Częstość zmiany opatrunku zależy od indywidualnych preferencji, dostępnego czasu i poziomu wysięku z rany. Rany zakażone</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				konieczności codziennej zmiany opatrunku, tym skuteczniejsze leczenie.	wymagają częstszych zmian opatrunków. Zmiana opatrunku stanowi trudność dla chorych z EB. Proces ten zależy od wielkości i umiejscowienia ran i jest czasochłonny, może zająć od 30 minut do 7 godzin [Nita 2021]. W związku z tym, że zmiany opatrunków wpływają na jakość życia chorych, zasadnym jest uznanie go za istotny klinicznie punkt końcowy.
Częstość występowania oraz nasilenie zakażenia rany docelowej		<i>EASE</i>	Mierzono częstość występowania oraz nasilenia zakażenia rany docelowej. Częstość występowania zakażenia rany docelowej oraz nasilenie zakażenia w 90. dniu badania stanowiło kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Dodatkowo raportowano częstość występowania zakażenia ran innych niż docelowe, zdefiniowanych jako rany dodatkowe i inne. Rany, które spełniały kryteria rany docelowej, ale nie zostały wybrane jako rany docelowe, uznawano za rany dodatkowe, a rany, które nie spełniały kryteriów rany docelowej uznawano za rany inne.	Im niższa częstość raportowania zakażeń rany docelowej i im niższe nasilenie zakażeń rany docelowej w porównaniu z początkową częstością, tym skuteczniejsze leczenie	Zmniejszenie liczby zakażeń ran jest wartościowym punktem końcowym i należy do najbardziej przydatnych punktów końcowych w badaniach klinicznych oceniających skuteczność leczenia ran [Gould 2020].
Raportowane przez chorego	Ból	<i>EASE</i>	Ocena występowania bólu stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy badania <i>EASE</i> . Oceniano ból podstawowy oraz ból podczas zmiany opatrunku. Ból był mierzony w skalach dobranych odpowiednio do wieku chorego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych w wieku <math>\geq 4</math> lata – skala Wong-Baker FACES®;</li> <li>• u chorych w wieku <math>&lt; 4</math> lata – skala FLACC.</li> </ul>	Im większa zmiana wyniku w skalach względem wartości początkowych, tym większa skuteczność leczenia.	Skala Wong-Baker FACES® to skala oceniająca ostry ból. Składa się z sześciu narysowanych liniami twarzy w zakresie od braku bólu do

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			Skalę Wong-Baker FACES® oraz skalę FLACC wykorzystuje się do oceny bólu podstawowego – przed zmianą opatrunku i bólu zabiegowego – podczas zmiany opatrunku.		<p>najgorszego bólu [Cohen 2008].</p> <p>Skala oceny bólu Wong Baker FACES® została opracowana przez Wonga i Bakera na początku lat 80. XX wieku, ponieważ badane dzieci miały znaczne trudności w posługiwaniu się skalami zawierającymi liczby, nieznane słowa lub kolory. Skala ta jest niezawodna i wiarygodna [EASE (Kern 2019)].</p> <p>Skala FLACC służy do prostego ilościowego określania zachowań związanych z bólem u dzieci, które mogą nie być w stanie zwerbalizować obecności lub nasilenia bólu, skala FLACC jest ważnym i wiarygodnym narzędziem stosowanym w ocenie bólu [Merkel 1997].</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Świąd	EASE	<p>Zmiana w nasileniu świądu względem wartości początkowych stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania EASE.</p> <p>Świąd był mierzony w skalach dobranych odpowiednio do wieku chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych w wieku <math>\geq 4</math> i <math>\leq 13</math> lat – skala Itch Man;</li> <li>• u chorych w wieku <math>\geq 14</math> lat – skala Leuven Itch.</li> </ul> <p>W skali Leuven Itch zmiana wyniku względem wartości początkowych została przedstawiona w podziale na sześć domen odnoszących się do zmiany częstości występowania, czasu trwania, nasilenia, następstwa, niepokoju i powierzchni świądu względem wartości początkowych.</p>	Im większa zmiana wyniku w skalach względem wartości początkowych, tym większa skuteczność leczenia.	<p>Skala Itch Man jest przeznaczona dla chorych pediatrycznych, szczególnie w przypadku oparzeń. Skala Itch Man Scale wykorzystuje mimikę twarzy, ułożenie ciała i obszar ciała zajęty chorobą, aby przekazać stopień dyskomfortu odpowiadający nasileniu świądu [Morris 2012].</p> <p>Skala Leuven Itch jest wielowymiarowym narzędziem do samodzielnego opisu, które określa ilościowo częstotliwość, czas trwania, nasilenie, dystres, konsekwencje i obszar świądu. Skala ta ma dobre właściwości klinimetryczne. Skala wydaje się być odpowiednim narzędziem do pomiaru świądu w EB, ponieważ umożliwia odnalezienie różnic w profilu świądu w różnych podtypach EB [Snauwaert 2014].</p>
	Jakość snu	EASE	<p>Zmiana w jakości snu w porównaniu z wartością początkową była raportowana przez chorego i stanowiła dodatkowy punkt końcowy w badaniu EASE.</p> <p>Jakość snu mierzono za pomocą kwestionariusza Wound-QoL.</p>	Im niższy wynik w kwestionariuszu Wound-QoL, tym lepsza jakość życia i tym większa skuteczność leczenia.	Wyniki raportowane przez chorych odgrywają ważną rolę w ustalaniu skuteczności leczenia EB, ponieważ



Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zadowolenie z leczenia			W kwestionariuszu Wound-QoL wykorzystano 11-stopniową skalę Likerta, przy czym 0 punktów oznaczało brak wpływu zmian na jakość życia, a 11 punktów – bardzo duży wpływ zmian na jakość życia.	Im lepsza jakość snu, tym lepsza jakość życia i tym większa skuteczność leczenia.	dostarczają dowodów na to, jak chorzy czują się lub funkcjonują w życiu codziennym [FDA 2019].
		<i>EASE</i>	Zadowolenie z leczenia była raportowane przez chorego za pomocą kwestionariusza TSQM i stanowiło dodatkowy punkt końcowy w badaniu <i>EASE</i> .	Im wyższy wynik kwestionariusza TSQM tym większe zadowolenie z leczenia, i skuteczniejsze leczenie.	Sponsorzy powinni uwzględniać perspektywę chorego i opiekuna w opracowywaniu punktu końcowego skuteczności [FDA 2019]. W kwestionariuszu Wound-QoL MID wynosi 0,50 (0,47; 0,52) [Topp 2021]. Kwestionariusz TSQM składa się z 14 części oceniających ogólną satysfakcję chorego z otrzymywanego leczenia. Osiągane wyniki znajdują się w zakresie 0 (brak zadowolenia) do 100 (pełne zadowolenie) [TSQM 2023].
Nasilenie objawów choroby i jakość życia	Nasilenie objawów choroby	<i>EASE</i>	Zmianę nasilenia objawów choroby względem wartości początkowych oceniano w fazie przedłużonej badania <i>EASE</i> za pomocą skali IscorEB.	Im większa zmiana wyniku w skalach względem wartości początkowych, tym większa skuteczność leczenia.	Skala IscorEB służy do oceniania wyników klinicznych badań nad EB, łącząc ocenę klinicystów i chorych. Skala IscorEB, jest wiarygodnym i ważnym narzędziem do oceny nasilenia EB. IscorEB łączy wyniki zgłaszane przez klinicystę i chorego

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Jakość życia		EASE	Zmianę jakości życia względem wartości początkowych oceniano w fazie przedłużonej badania EASE za pomocą skali EQ-5D.		w jedno narzędzie złożone, które można wykorzystać jako punktację kompleksową lub punktową. Łączny wynik zmniejsza potrzebę stosowania różnych skal w badaniu klinicznym [Bruckner 2018].
					Kwestionariusz EQ-5D jest preferowanym instrumentem do oceny jakości życia u chorych w wieku >12 r.ż. [AOTMiT 2019]. Kwestionariusz składa się z dwóch części. Pierwsza część ocenia stan zdrowia uwzględniając 5 kategorii: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Na każde pytanie chory może udzielić jednej z 5 (w wersji EQ-5D-5L) możliwych odpowiedzi: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy niemożność wykonywania danych czynności. Druga część kwestionariusza EQ-5D - nazwana EQ-VAS,

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					zawiera wizualną skalę analogową (VAS, ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ), za pomocą której respondent może ocenić swój obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) [AOTMiT 2019].
<b>Profil bezpieczeństwa</b>					
Bezpieczeństwo		Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</b></p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> </li> </ul>		

---

### 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Filsuvez®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
  - ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 11.8);
  - uwzględniano wszystkie klinicznie istotne wyniki z fazy randomizowanej badania trwającej 90 dni i z fazy przedłużonej trwającej 24. miesiące. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
  - w porównaniu bezpośrednim Oleogel-S10+CCM vs żel kontrolny+CCM jako nadrzędne źródło danych traktowano publikację pełnotekstową dla badania *EASE – Kern 2023*, a następnie dane z *EMA EPAR 2022* oraz z *NICE 2023*. W przypadku danych dla najdłuższego okresu obserwacji niedostępnych w opublikowanych materiałach, za nadrzędny uznawano dokument od Wnioskodawcy. Z kolei dane pochodzące z materiałów konferencyjnych traktowano jako źródło o niższej wiarygodności (w sytuacji rozbieżności wyników, ekstrahowano wynik ze źródła nadrzędnego);
  - w celu przedstawienia danych długookresowych, w przypadku porównania grup stosujących Oleogel-S10+CCM od początku badania i stosujących żel kontrolny+CCM poglądowo obliczano wartości parametrów OR, RD itd. Natomiast o istotności statystycznej wnioskowano na podstawie p-wartości podanej przez autorów publikacji. W przypadku gdy nie podano p-wartości IS określano jako „nie testowano”. Z kolei dla porównania grup stosujących Oleogel-S10+CCM od początku badania i stosujących żel kontrolny→Oleogel-S10+CCM nie obliczono tych parametrów, oraz nie wnioskowano o IS. Dane te zostały zestawione, w celu przedstawienia w sposób poglądowy jak szybko u chorych raportowano skuteczność terapii po zmianie leczenia z żelu kontrolnego na Oleogel-S10;
  - odstąpiono od ekstrakcji wyników w podgrupach w przypadku innych źródeł niż publikacje pełnotekstowe włączone do analizy. Wyniki z abstraktów konferencyjnych włączano wyłącznie dla kluczowych punktów końcowych zdefiniowanych w publikacji pełnotekstowej
-

do badania *EASE* oraz dla punktów końcowych nieopublikowanych w publikacjach pełnotekstowych;

- w przypadku wyników w skali EBDASI i BSAP dla fazy przedłużonej badania *EASE* przedstawiono wyniki z uwzględnieniem okna wizyt oraz po wykluczeniu okna wizyt<sup>9</sup>. Okno wizyt było spowodowane pandemią COVID-19;
- w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego badania *EASE* dla populacji ogólnej przedstawiono OR (95% CI) pochodzący z dokumentu *EMA EPAR 2022* ze względu na brak danych w publikacji pełnotekstowej. Odstąpiono od samodzielnego obliczania OR i RD ze względu na brak możliwości odtworzenia sposobu obliczania parametru OR przez autorów publikacji;
- w przypadku parametrów dychotomicznych w badaniu *EASE*, innych niż pierwszorzędowy punkt końcowy, samodzielnie obliczano OR (95% CI) oraz RD (95% CI). Obliczenia wykonano w celach poglądowych. W przypadku wyników istotnych statystycznie samodzielnie obliczano parametr NNT/NNH.
- w przypadku pierwszego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego badania *EASE* samodzielnie obliczono MD. Odstąpiono jednak od samodzielnego obliczania 95% CI ze względu na brak możliwości odtworzenia sposobu obliczania 95% CI przez autorów publikacji;
- w przypadku parametrów ciągłych w badaniu *EASE*, innych niż pierwszy kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średnie i SD a następnie samodzielnie obliczano wartość MD (różnica średnich) wraz z 95% CI (w przypadku braku parametru SD samodzielnie obliczano jedynie MD);
- w przypadku analizy bezpieczeństwa istotność statystyczną oceniano samodzielnie na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej;
- zarówno w ramach oceny skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w przypadku konieczności samodzielnego wyliczenia wartości *n*, dla punktów końcowych, dla których w publikacji podano jedynie dane w postaci odsetka chorych i wartości *N*, gdy odnotowano rozbieżności w wynikach obliczonych samodzielnie odsetków w porównaniu z danymi

---

<sup>9</sup> Okna wizyt zaktualizowano do 365 dni  $\pm$ 14 dni w przypadku 12 mies. i do 730 dni  $\pm$ 14 dni w przypadku 24. mies. Wyniki *post-hoc* odnoszące się do EBDASI i BSAP nie uwzględniały okna wizyt dla wizyt podczas fazy przedłużonej badania (tj. przy użyciu dokładnego dnia wizyty chorego i bez przesuwania ich do predefiniowanych okien wizyt, do których najlepiej pasują), aby dokładnie odzwierciedlić rzeczywiste dane.

---

---

z publikacji, wartość  $n$  określano jako niemożliwą do określenia. W ww. punktach końcowych nie było tym samym możliwe obliczenie parametrów OR (95% CI), RD (95% CI) oraz parametru NNT/NNH;

- w ramach oceny bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawienia zdarzeń, dla których częstość występowania w obu grupach wynosiła zero, z wyjątkiem zgonów i działań niepożądanych, które przedstawiono niezależnie od częstości występowania;
- ocena nasilenia objawów choroby oraz jakości życia mierzona za pomocą EQ-5D i IScorEB została przedstawiona jedynie dla fazy przedłużonej badania. Ponieważ zaplanowana ocena jakości życia z wykorzystaniem tych skal została przeprowadzona w 12. oraz 24. miesiącu badania.

### 3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *EASE* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 11.7.

Dla większości domen dla badania *EASE* (*Kern 2023*), ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z efektu przypisania do interwencji – w badaniu nie przeprowadzono analiz w populacji ITT. Randomizacja oraz rozpoczęcie leczenia odbyły się jednak tego samego dnia, co zminimalizowało ryzyko, że jakkolwiek zrandomizowany chory nie otrzyma leczenia. W związku z powyższym, analiza FAS obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, a brak analizy w populacji ITT prawdopodobnie nie wpływał na wyniki.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 8.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EASE wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)***

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	EASE (Kern 2023)
<b>Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji</b> (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i> )		
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i> ) był losowy?	T
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	T
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	N
<b>Ocena RoB</b>		Niskie ryzyko
<b>Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b> (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i> )		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	N
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	N
2.3	<p><i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI</i></p> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d
2.4	<p><i>Jeśli w 2.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK</i></p> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	<p><i>Jeśli w 2.4 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI</i></p> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	N
2.7	<p><i>Jeśli w 2.6 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI</i></p> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	PN W badaniu EASE nie przeprowadzono analiz w populacji ITT, jednak randomizacja oraz rozpoczęcie leczenia odbyły się tego samego dnia, co zminimalizowało ryzyko, że jakkolwiek zrandomizowany chory nie otrzyma leczenia. Dlatego też analiza FAS obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, a brak analizy w populacji ITT nie wpływał na wyniki.
<b>Ocena RoB</b>		Umiarkowane ryzyko
<b>Błąd systematyczny związany z brakiem wyników</b> (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i> )		



Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	EASE (Kern 2023)
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	N Ocena nasilenia objawów choroby oraz jakości życia mierzona za pomocą EQ-5D i IscorEB została uwzględniona jedynie w fazie przedłużonej badania, dlatego dane dla tego punktu końcowego są ograniczone i brakuje danych porównawczych.
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE lub BRAK INFORMACJI</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	PT Mimo ograniczonych wyników dla EQ-5D i IscorEB, badanie obejmowało szereg punktów końcowych oceniających zamknięcie i obciążenie rany, które identyfikuje się jako kluczowe priorytety leczenia w EB, a także dodatkowe punkty końcowe zgłaszane przez chorych, które uwzględniały inne ważne aspekty EB, takie jak ból podstawowy i podczas zmiany opatrunku, świąd, jakość snu
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i> )		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	N
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	N
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE lub BRAK INFORMACJI</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	N
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i> )		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezależnych danych końcowych?	T
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie	PN

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	<i>EASE (Kern 2023)</i>
	wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	N
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Umiarkowane ryzyko

---

### 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Punkty końcowe w badaniu *EASE* zostały poddane analizie statystycznej zgodnie z zaplanowanym porządkiem hierarchicznym. Przeprowadzono również analizę statystyczną dla punktów końcowych, które nie spełniały kryteriów porządku hierarchicznego, jednak p-wartości dla tych punktów końcowych nie zostały skorygowane o wielokrotność i ich wyniki nie są potwierdzające. Oznacza to, że na podstawie tych punktów końcowych można jedynie wnioskować o potencjalnie istniejącej korzyści z zastosowania analizowanej interwencji. Otrzymane wyniki dla tych punktów końcowych posłużą do opisowej oceny skuteczności.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.4 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) poglądowo obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany) wykorzystywano poglądowo wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej wykorzystano p-wartości obliczone przez autorów publikacji do badania *EASE*. W przypadku, kiedy autorzy publikacji nie obliczyli p-wartości nie dokonywano obliczeń własnych i wnioskowania o IS a wyniki zostały zaprezentowane jako zestawienie danych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

---

**Tabela 5.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe

---

w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

---

---

### 3.9.1. Analiza statystyczna w badaniu EASE

Analizy skuteczności w badaniu EASE przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*), definiowaną jako wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę badanego leczenia. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAS (ang. *safety analysis set*), definiowanej jako wszyscy chorzy, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę badanego leczenia [EASE (Kern 2023)].

Badanie obejmowało okresowe przeglądy bezpieczeństwa (zaślepienie i niezaślepienie), analizę okresową (ang. *interim analysis*) z ponownym oszacowaniem wielkości próby wg IDMC (ang. *Independent Data Monitoring Committee*), końcową analizę podwójnie zaślepionego okresu leczenia oraz analizę dla przedłużonego okresu leczenia otwartego [EMA EPAR 2022, EASE (Kern 2023)].

#### Wielkość próby

Pierwotnie całkowitą wielkość próby oszacowano na 182 chorych (po 91 chorych na grupę) w celu zapewnienia 80% mocy do wykrycia poprawy wyników o 20 punktów procentowych, w oparciu o dwustronny test dwumianowy na poziomie istotności  $\alpha=0,05$ . Zaplanowano włączenie do badania 192 chorych, przy szacowanym wskaźniku rezygnacji wynoszącym 5% [EASE (Kern 2023)].

Następnie przeprowadzono planowaną, niezaślepioną analizę okresową w celu ustalenia, czy wielkość próby była wystarczająca, wymagała zwiększenia, czy też badanie powinno zostać przerwane ze względu na jego bezcelowość. Po ukończeniu połowy planowanego czasu obserwacji komitet IDMC zalecił zwiększenie wielkości próby o 48 chorych (po 24 chorych na grupę), co dało łącznie 230 chorych. Poziom istotności dla analizy pierwotnej został skorygowany w celu uwzględnienia ponownego oszacowania wielkości próby [EASE (Kern 2023)].

Ostatecznie do badania włączono 223 chorych ze względu na niską częstość występowania EB. Ustalono, że statystyczny wpływ dalszej rekrutacji uczestników byłby najprawdopodobniej znikomy [EASE (Kern 2023)].

---

---

### **Analiza pierwotna w podwójnie zaślepionym okresie badania**

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej EB w czasie 45 dni leczenia. Analizę statystyczną pierwszorzędownego punktu końcowego skuteczności przeprowadzono przy użyciu testu Cochrańa-Mantela-Haenszela (CMH), stratyfikowanego według podtypu EB i klasy wielkości rany docelowej. Brak danych dotyczących zamknięcia rany traktowano jako niepowodzenie leczenia. Ostatecznie analizę pierwszorzędownego punktu końcowego skorygowano w oparciu o podejście Cui, Hung, Wang (CHW) w celu dostosowania szacunków dostarczonych przez test CMH do ponownego oszacowania wielkości próby [EMA EPAR 2022, EASE (Kern 2023)].

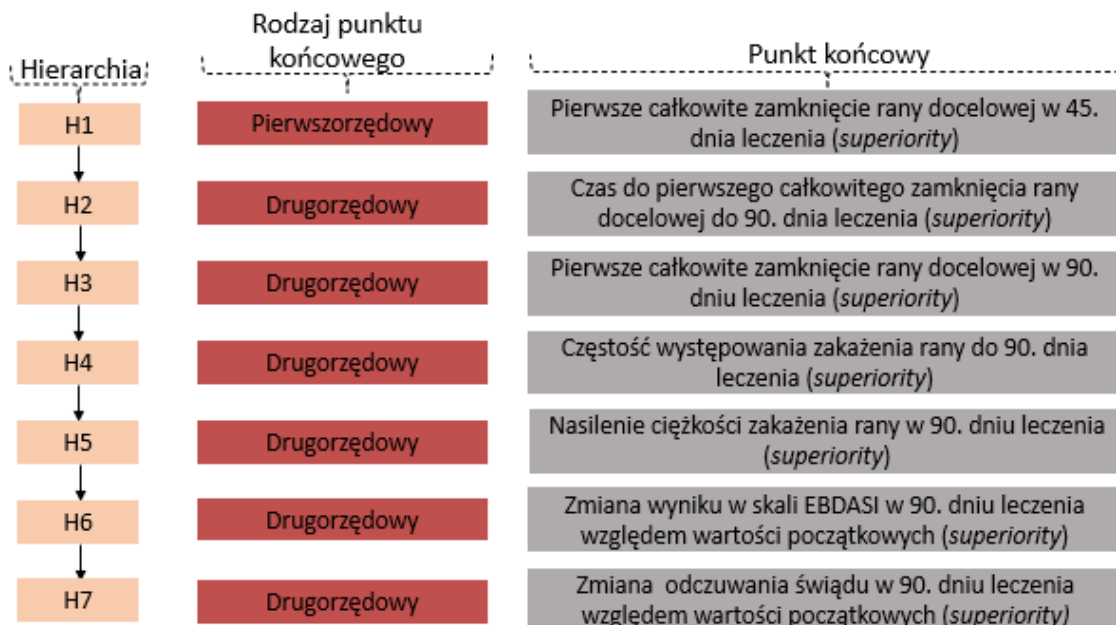
W badaniu zastosowano testowanie hierarchiczne – po wykazaniu istotności pierwszorzędownego punktu końcowego skuteczności na poziomie istotności wynoszącym 5%, testowaniu poddano 6 kluczowych drugorzędownych punktów końcowych skuteczności (również na poziomie 5%). W przypadku osiągnięcia nieistotnego wyniku dla pierwszego z hierarchii kluczowego, drugorzędownego punktu końcowego, wyniki wszystkich pozostałych kluczowych drugorzędownych punktów końcowych uznawano za eksploracyjne, a nie potwierdzające [EASE (Kern 2023)].

W przypadku gdy nie wykazano istotności pierwszorzędownego punktu końcowego na poziomie 5%, analizę 6 kluczowych drugorzędownych punktów końcowych zaplanowano jako niepotwierdzającą i opisową [EASE (Kern 2023)].

Poniżej przedstawiono schemat testowania hierarchicznego zastosowanego w badaniu EASE.

---

**Rysunek 3.**  
**Kolejność testowania hierarchicznego w badaniu EASE**



Źródło: opracowanie własne na podstawie EASE (Kern 2023)

Dodatkowo w celu potwierdzenia prawidłowości podejścia statystycznego w badaniu przeprowadzono analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie stratyfikacji zastosowanej w randomizacji i innych istotnych podgrupach określonych w Planie Analizy Statystycznej. Przeprowadzono również analizy wrażliwości i analizy pomocnicze dla pierwotnego punktu końcowego skuteczności. W analizach wrażliwości wykorzystano różne populacje analityczne, różne definicje punktu końcowego i różne podejścia do analizy statystycznej [EMA EPAR 2022].

W analizie pierwotnej, brakujące dane imputowano jako niepowodzenie leczenia [EMA EPAR 2022, EASE (Kern 2023)].

### **Analiza w otwartym okresie przedłużenia badania**

Wielkość próby w otwartym okresie przedłużenia badania wynosiła 205 chorych. Punkty końcowe skuteczności podsumowywano według okna wizyt, chyba że określono inaczej, natomiast w przypadkach, gdy mierzono zmiany w stosunku do wartości początkowej, podano wartość początkową dla otwartego okresu przedłużenia tj. miesiąc 0 (nie wartość początkową okresu podwójnie zaślepionego tj. dzień 0) [NICE 2023].



---

Dodatkowo analizy skuteczności w otwartym przedłużeniu badania nie były zaprojektowane w celu wykazania istotności statystycznej i miały jedynie charakter potwierdzający [NICE 2023].

W przypadku analiz przeprowadzanych w 12. i 24. miesiącu, okna wizyt zostały zaktualizowane odpowiednio do 365 dni  $\pm$ 14 dni oraz 730 dni  $\pm$ 14 dni. Początkowo przyjęto rok jako 360 dni (tj. 30 dni na miesiąc) [NICE 2023]. Ponadto w celu dokładnego odzwierciedlenia danych rzeczywistych przeprowadzono analizę *post-hoc* dla punktów końcowych EBDASI i BSAP po wykluczeniu okna wizyt, tj. wykorzystując dokładny dzień wizyty chorego i nie przesuwając ich do wcześniej zdefiniowanych okien wizyt, do których najlepiej pasują [NICE 2023].

## 4. Ocena skuteczności Oleogel-S10+CCM względem żelu kontrolnego+CCM na podstawie badania EASE

Skuteczność Oleogel-S10 została oceniona na podstawie badania EASE. Analizowano dane dla fazy randomizowanej, podwójnie zaślepionej (90 dni) oraz w przypadku ich dostępności – dla fazy przedłużonej (3 miesiące, 12 miesięcy i 24 miesiące badania). Tam, gdzie to możliwe przedstawiono również dane dla 14., 30., 45. i 60. dnia fazy podwójnie zaślepionej. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *Kern 2023* (dane dla fazy podwójnie zaślepionej), dokumencie *EMA EPAR 2022* (częstość występowania zakażenia ran dodatkowych i innych), dokumencie *NICE 2023* (dane dla fazy przedłużonej) oraz w abstraktach konferencyjnych:

- *ab. konf. Murell 2022* (korelacja pomiędzy całkowitym obciążeniem ciała ranami i bólem podczas zmiany opatrunku);
- *ab. konf. Murell 2023* (dane dla 24 mies. fazy przedłużonej).

W odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji zawartą w piśmie OT.423.0.5.2024.13.KD. z dnia 26 września 2024 roku analiza została uzupełniona o dane dotyczące dat odcięcia dla danych z badania EASE pochodzących z poszczególnych źródeł wskazanych w analizie.

W związku z uzupełnieniem analizy o dane przedstawione w dokumencie *EMA EPAR 2023*, w poniższym zestawieniu ujęte zostało również to źródło danych.

**Tabela 6.**  
**Daty odcięcia dla danych w zależności od wykorzystanych w analizie źródeł**

Badanie (publikacja)	Data odcięcia danych	
	DB [faza podwójnie zaślepiona]	OLE [otwarta kontynuacja badania]
<i>EASE (Kern 2023)</i>	06.2020	n/d
<i>EASE (EMA EPAR 2022)</i>	06.2020	04.2021
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	n/d	07.2022

Badanie (publikacja)	Data odcięcia danych	
	DB [faza podwójnie zaślepienia]	OLE [otwarta kontynuacja badania]
<i>EASE (NICE 2023)</i>	08.2020	07.2022

W ramach badania chorych przydzielono do dwóch grup:

- otrzymujących Oleogel-S10+CCM do 90. dnia leczenia, następnie kontynuujących stosowanie Oleogel-S10+CCM przez 24. miesiące fazy przedłużonej;
- otrzymujących żel kontrolny+CCM do 90. dnia leczenia, następnie otrzymujących Oleogel-S10+CCM przez 24. miesiące fazy przedłużonej.

Skuteczność Oleogel-S10+CCM została oceniona na podstawie badania *EASE* względem następujących kluczowych punktów końcowych:

- pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. i 90. dniu badania;
- 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 względem wartości początkowych wg EBDASI;
- zmiana w nasileniu świądu względem wartości początkowych (wg Itch Man i Leuven Itch).

Oraz dodatkowych punktów końcowych:

- zmiana odczuwania bólu podstawowego oraz podczas zmiany opatrunku względem wartości początkowych (wg Wong Baker FACES® i FLACC);
- pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. i 90. dniu badania na podstawie zaślepionej oceny zdjęć;
- zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele wg BSAP;
- zmiana wielkości rany docelowej względem wartości początkowych i średnia wielkość rany docelowej;

- częstość zmiany opatrunku (w tym konieczność oraz brak konieczności codziennej zmiany opatrunku);
- zmiana w jakości snu względem wartości początkowych (wg Wound-QoL i Likerta);
- zadowolenie z leczenia (wg TSQM);
- ocena nasilenia objawów choroby i jakości życia w fazie przedłużonej badania (wg IScorEB i EQ-5D).

Wyniki przedstawiono w populacji ogółem oraz w przypadkach, gdzie takie dane były dostępne, także w podziale na podtypy EB.

Dodatkowo w załączniku 11.2 przedstawiono analizę korelacji pomiędzy całkowitym obciążeniem ranami na ciele, a bólem podczas zmiany opatrunku.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS obejmującej wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku.

Zgodnie z zasadami analizy statystycznej przyjętej przez autorów publikacji, w badaniu zastosowano testowanie hierarchiczne. Po wykazaniu wyższości pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności na poziomie istotności 5%, kluczowe drugorzędowe punkty końcowe zostały przetestowane hierarchicznie, aby zapewnić ogólny poziom istotności wynoszący 5%. Szczegółowy opis analizy statystycznej wraz ze schematem testowania znajduje się w rozdziale 3.9. *Analiza statystyczna i interpretacja wyników.*

Wyniki dla pierwszego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego nie były istotne statystycznie, dlatego też wyniki dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych nie są potwierdzające. P-wartości zgłaszane dla pozostałych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych nie zostały skorygowane o wielokrotność testowania.

P-wartości dla dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych również nie zostały skorygowane o wielokrotność.

Wyniki uzyskane dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

---

## 4.1. Faza podwójnie zaślepią badania EASE

Analizowano wyniki z randomizowanej, podwójnie zaślepią fazy podstawowej badania EASE trwającej 90. dni, w której chorzy w grupie badanej otrzymywali Oleogel-S10+CCM, a w grupie kontrolnej żel kontrolny+CCM.

Wyniki przedstawiono poniżej.

### 4.1.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy – pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. dniu badania – faza podwójnie zaślepią

**Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EASE był odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w 45. dniu badania.** Zamknięcie rany było oceniane przez badacza<sup>10</sup>.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w 45. dniu badania w populacji ogółem uzyskano u większego odsetka chorych w grupie badanej (41,3%) niż w grupie kontrolnej (28,9%). **Różnica była istotna statystycznie.**

Ww. punkt końcowy analizowano również w podgrupach chorych. Częstość występowania pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w 45. dniu uzyskano:

- w podgrupie RDEB: u wyraźnie większego odsetka chorych w grupie badanej (44,0%) niż w grupie kontrolnej (26,2%). **Różnica była istotna statystycznie;**
- w podgrupie DDEB: u takiego samego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej (50,0%). Różnica nieistotna statystycznie;
- w podgrupie JEB: u mniejszego odsetka chorych w grupie badanej (18,2%) niż w grupie kontrolnej (26,7%). Różnica nieistotna statystycznie.

Większy odsetek chorych w grupie badanej, którzy uzyskali pierwszorzędowy punkt końcowy w 45. dniu badania, w porównaniu z grupą kontrolną, świadczy o skuteczności oraz szybkim

---

<sup>10</sup> Pierwsze całkowite zamknięcie rany na podstawie oceny klinicznej dokonanej przez badacza zostało potwierdzone przez drugą obserwację po 7 dniach (+2 dni) podczas wizyty potwierdzającej całkowite zamknięcie rany

---

---

początku działania zastosowanego leczenia, a niska wartość parametru NNT w podgrupie RDEB wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Dodatkowo przeprowadzono analizę pierwszorzędowego punktu końcowego w podgrupach chorych, którą przedstawiono w załączniku 11.1.

Dane przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

---

**Tabela 7.**

**Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. dniu badania – faza podwójnie zaślepią**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS***
		n (%)^	N	n (%)^	N				
<b>Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w populacji ogółem</b>									
<i>EASE (EMA EPAR 2022, Kern 2023)</i>	45 dni	45 (41,3)	109	33 (28,9)	114	1,84 (1,02; 3,30)**	n/o	n/o	TAK
<b>Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w podgrupie RDEB</b>									
<i>EASE (Kern 2023)</i>	45 dni	40 (44,0)	91	22 (26,2)	84	2,21 (1,17; 4,19)*	0,18 (0,04; 0,32)*	6 (4; 25)*	TAK
<b>Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w podgrupie DDEB</b>									
<i>EASE (Kern 2023)</i>	45 dni	3 (50,0)	6	7 (50,0)	14	1,00 (0,15; 6,77)*	0,00 (-0,48; 0,48)*	n/d	NIE
<b>Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w podgrupie JEB</b>									
<i>EASE (Kern 2023)</i>	45 dni	2 (18,2)	11	4 (26,7)	15	0,61 (0,09; 4,14)*	-0,08 (-0,40; 0,23)*	n/d	NIE

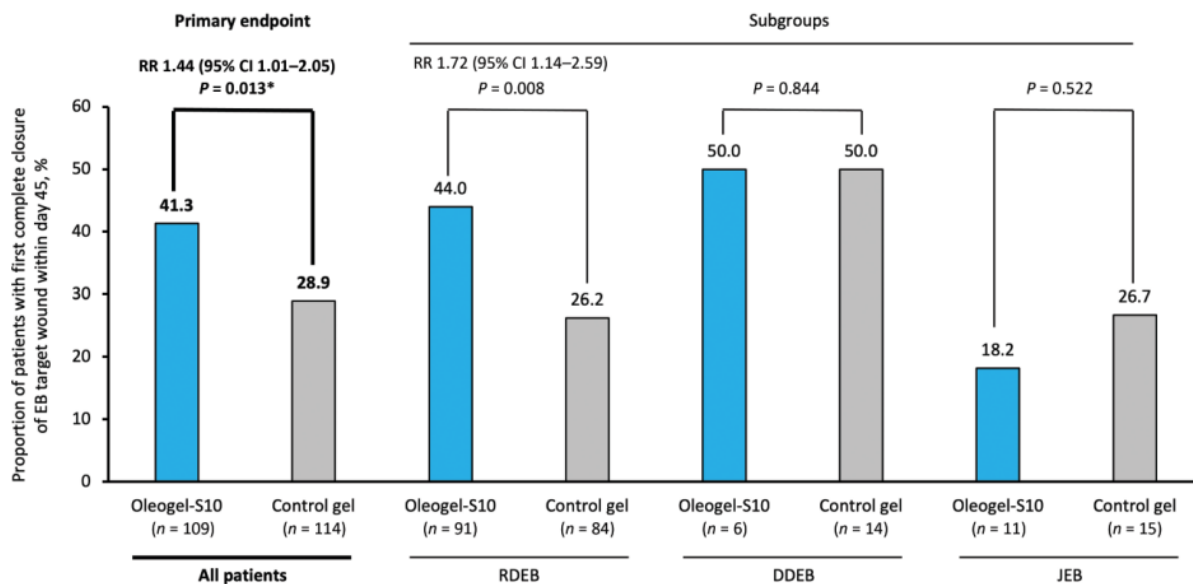
\* obliczone samodzielnie

\*\* wynik OR z dokumentu *EMA EPAR 2022*

\*\*\* o istotności statystycznej wnioskowano na podstawie wartości OR. Rysunek 4. Odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w 45. dniu badania – faza podwójnie zaślepią przedstawia wyniki porównania pomiędzy grupami. Autorzy analizy na podstawie RR również wykazali istotną statystycznie przewagę analizowanej interwencji

^ wartości n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji

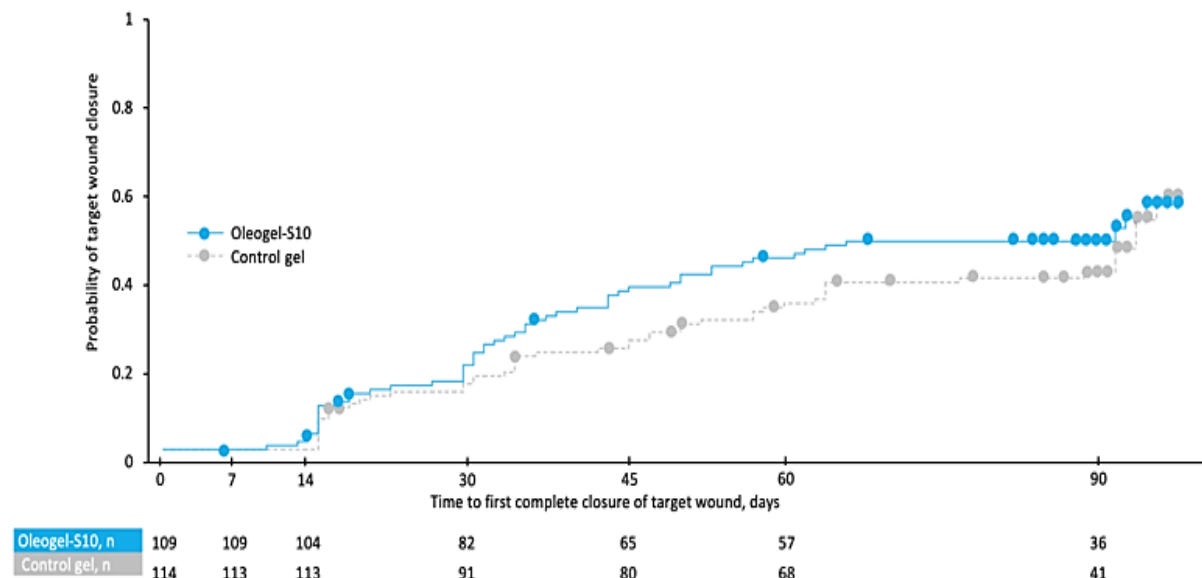
**Rysunek 4.**  
**Odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w 45. dniu badania – faza podwójnie zaślepiena**



Źródło: EASE (Kern 2023)



**Rysunek 5.**  
**Skumulowana częstość występowania pierwszego docelowego zamknięcia rany obliczona metodą Kaplana-Meiera z podziałem na grupy**



Źródło: EASE (Kern 2023)

Skumulowaną częstość występowania pierwszego docelowego zamknięcia rany obliczono metodą Kaplana-Meiera. Każda linia to funkcja prawdopodobieństwa, którą obliczono na podstawie odsetka gojących się ran w stosunku do liczby ran ocenionych jako do zagojenia. Docelowe zamknięcie rany wizualizowano jako wzrost na krzywej Kaplana-Meiera i było związane ze zmniejszeniem liczby ran dostępnych do docelowego zamknięcia rany. Autorzy badania nie obliczali parametru HR.

#### 4.1.2. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe – faza podwójnie zaślepią

W badaniu EASE zdefiniowano sześć kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, dla których przeprowadzono testowanie hierarchiczne. Szczegółowy opis testowania hierarchicznego znajduje się w rozdziale 3.9.

Wyniki dla pierwszego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego nie były istotne statystycznie, dlatego też wyniki dla kolejnych w hierarchii kluczowych drugorzędowych punktów końcowych nie są potwierdzające. P-wartości dla analiz kolejnych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych nie zostały skorygowane o wielokrotność.

#### **4.1.2.1. Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej – faza podwójnie zaślepiona**

Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej stanowił pierwszy kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *EASE* i mierzony był do 90. dnia badania. Krótszy czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany wskazuje na poprawę, w związku z tym niższa wartość wyniku wskazuje skuteczniejszą terapię.

Oszacowania parametrów i modeli na podstawie testu log-rank przeprowadzono bez uwzględnienia stratyfikacji<sup>11</sup>. Jeśli zamknięcie rany nie nastąpiło przed końcem fazy podwójnie zaślepionej, czas do pierwszego całkowitego zamknięcia oceniano w dniu wizyty kończącej fazę podwójnie zaślepioną lub w dniu ostatniej oceny fazy podwójnie zaślepionej w przypadku wcześniejszego przerwania leczenia<sup>12</sup>.

Średni czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej był wyraźnie krótszy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (37,7 dni w grupie badanej vs 44,5 dni w grupie kontrolnej)<sup>13</sup>, co świadczy o skuteczności badanego leku. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie, dlatego wyniki dla kolejnych drugorzędowych punktów końcowych nie są potwierdzające (odstąpiono od wnioskowania o istotności statystycznej).

W badaniu *EASE* analizowano również średni czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w podgrupach chorych. Czas ten był wyraźnie krótszy w grupie badanej w każdej z podgrup (RDEB: 37,9 dni; DDEB: 28,8 dni; JEB: 24,0 dni) w porównaniu z podgrupami w grupie kontrolnej (RDEB: 46,9 dni; DDEB: 31,0 dni; JEB: 48,0 dni), co potwierdza skuteczność interwencji badanej w każdej z badanych podgrup.

Eksperti zwracają również uwagę, że istnieje pilna potrzeba medyczna u chorych w zakresie leczenia, która przyspieszy gojenie ran. Warto podkreślić, iż w opinii ekspertów w tak rzadkich chorobach jak EB, w których brakuje skutecznych metod leczenia, nawet najmniejsza poprawa

---

<sup>11</sup> Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej obliczono jako: data całkowitego zamknięcia rany – data pierwszego dnia leczenia +1

<sup>12</sup> Wszelkie odniesienia do średniego czasu do pierwszego całkowitego zamknięcia rany odnoszą się do analiz przeprowadzonych wyłącznie na ranach docelowych, które osiągnęły całkowite zamknięcie do 90. dnia obserwacji.

<sup>13</sup> Mediana (95%CI) czasu do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej wynosiła 92,0 (5,0; niemożliwe do oszacowania) w grupie badanej i 94,0 (89,0; niemożliwe do oszacowania) w grupie kontrolnej

---

w gojeniu ran jest istotna dla chorych [Feinstein 2022]. Należy więc zauważyć, że mimo braku istotnych statystycznie różnic między grupami, to chorzy w podgrupie JEB dwukrotnie szybciej uzyskiwali zamknięcie rany docelowej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Również w podgrupie RDEB czas do zamknięcia rany docelowej był wyraźnie krótszy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8.**  
**Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej – faza podwójnie zaślepią**

Badanie	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		MD* (95% CI)	IS*
		Średnia (SD) [dni]	N	Średnia (SD) [dni]	N		
Średni czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej populacja ogółem							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	37,7 (21,7)	109	44,5 (26,2)	114	-6,80 (n/o)	NIE
Średni czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany w podgrupie RDEB							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	37,9 (20,8)	91	46,9 (27,3)	84	-9,00 (-16,24; -1,76)	n/d^
Średni czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany w podgrupie DDEB							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	28,8 (19,8)	6	31,0 (14,7)	14	-2,20 (-19,82; 15,42)	n/d^
Średni czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany w podgrupie JEB							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	24,0 (15,6)	11	48,0 (29,2)	15	-24,00 (-41,42; -6,58)	n/d^

\*obliczone samodzielnie, jednak o istotności statystycznej wnioskowano na podstawie informacji podanych przez autorów publikacji

^autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych.

#### 4.1.2.2. Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 90. dniu badania – faza podwójnie zaślepią

Odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w 90. dniu badania stanowił drugi kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *EASE*<sup>14</sup>, który osiągnięto u wyraźnie większego odsetka chorych w grupie badanej (50,5%) niż w grupie

<sup>14</sup> Całkowite zamknięcie rany docelowej w 90. dniu oszacowano za pomocą testu Cochran–Mantela–Haenszela ze stratyfikacją według podtypu EB i docelowej wielkości rany.

---

kontrolnej (43,9%). Różnica między grupami obliczona na podstawie testu CMH ze stratyfikacją według podtypu EB i wielkości rany docelowej nie była istotna statystycznie.

Częstość występowania całkowitego zamknięcia rany docelowej w 90. dniu badania analizowano również w podgrupach chorych i osiągnięto:

- w podgrupie RDEB: u wyraźnie większego odsetka chorych w grupie badanej (52,7%) niż w grupie kontrolnej (44,0%);
- w podgrupie DDEB: u wyraźnie większego odsetka chorych w grupie badanej (66,7%) niż w grupie kontrolnej (57,1%);
- w podgrupie JEB: u mniejszego odsetka chorych w grupie badanej (18,2%) niż w grupie kontrolnej (33,3%).

Różnice między grupami w 90. dniu badania nie były istotne statystycznie.

Wyraźnie większy odsetek chorych w populacji ogólnej, u których osiągnięto pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną utrzymujący się w 90. dniu badania świadczy o poprawie w zakresie gojenia się ran w grupie badanej oraz o długotrwale utrzymującej się skuteczności leczenia.

Dane przedstawiono w tabeli oraz na rysunkach poniżej.

---

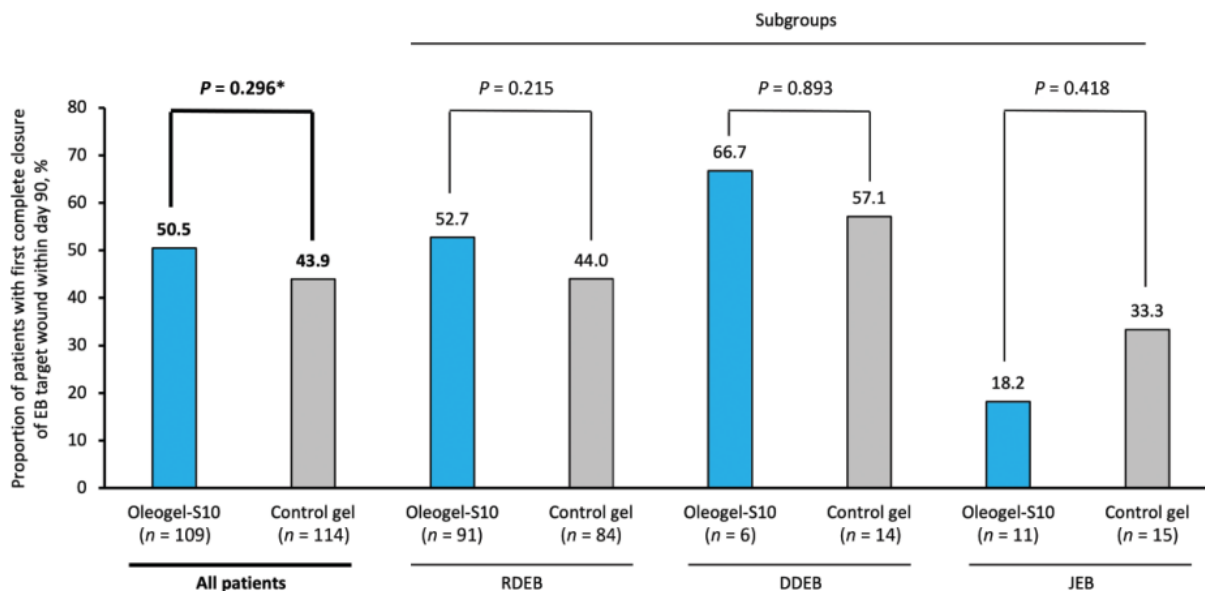
**Tabela 9.**  
**Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 90. dniu badania – faza podwójnie zaślepią**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	IS*
		n (%)^	N	n (%)^	N			
<b>Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w populacji ogółem</b>								
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	55 (50,5)	109	50 (43,9)	114	1,30 (0,77; 2,21)	0,07 (-0,06; 0,20)	NIE
<b>Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w podgrupie RDEB</b>								
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	48 (52,7)	91	37 (44,0)	84	1,42 (0,78; 2,57)	0,09 (-0,06; 0,23)	NIE
<b>Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w podgrupie DDEB</b>								
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	4 (66,7)	6	8 (57,1)	14	1,50 (0,20; 11,09)	0,10 (-0,36; 0,55)	NIE
<b>Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w podgrupie JEB</b>								
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	2 (18,2)	11	5 (33,3)	15	0,44 (0,07; 2,89)	-0,15 (-0,48; 0,18)	NIE

\*obliczone samodzielnie, jednak o istotności statystycznej wnioskowano na podstawie informacji podanych przez autorów publikacji

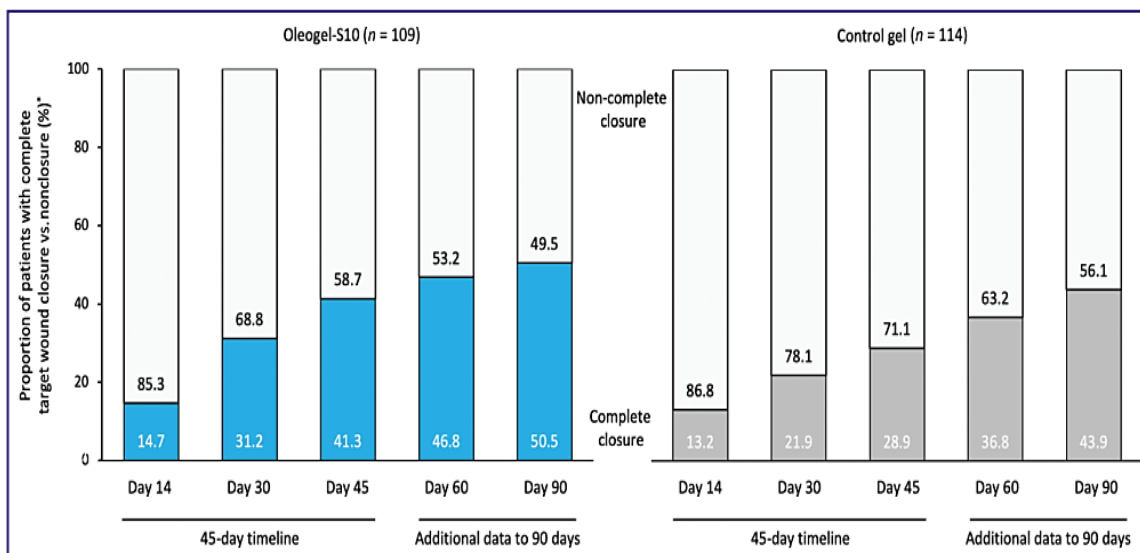
^ wartości n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji

**Rysunek 6.**  
**Odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w 90. dniu badania – faza podwójnie zaślepiona**



Źródło: EASE (Kern 2023)

**Rysunek 7.**  
**Odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej – faza podwójnie zaślepiona**



Źródło: EASE (Kern 2023)

Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 90. dniu badania EASE oceniano również w zależności od podtypu choroby oraz wielkości rany docelowej. W podgrupie chorych z DEB

---

zaobserwowano, że im mniejsza rana, tym większy odsetek chorych, u których wystąpiło pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej do 90. dnia badania zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Natomiast u chorych z JEB nie zaobserwowano znacznych różnic w częstości występowania zamknięcia rany w zależności od jej rozmiaru.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 10.**

**Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 90. dniu badania w zależności od podtypu EB oraz wielkości rany docelowej – faza podwójnie zaślepiona**

Badanie (publikacja)	OBS	Wielkość rany docelowej [cm <sup>2</sup> ]	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	IS <sup>^</sup>
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w podgrupie DEB</b>									
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	10 - <20	38 (61,3)	62	36 (54,5)	66	1,32 (0,65; 2,67)	0,07 (-0,10; 0,24)	n/d
	90 dni	20 - <30	10 (45,5)	22	8 (38,1)	21	1,35 (0,40; 4,57)	0,07 (-0,22; 0,37)	n/d
	90 dni	30 - <50	5 (35,7)	14	1 (8,3)	12	6,11 (0,60; 62,23)	0,27 (-0,02; 0,57)	n/d
<b>Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w podgrupie JEB</b>									
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	10 - <20	1 (14,3)	7	4 (44,4)	9	0,21 (0,02; 2,52)	-0,30 (-0,72; 0,11)	n/d
	90 dni	20 - <30	0 (0,0)	1	1 (33,3)	3	0,26 (0,003; 24,36)	-0,33 (-1,10; 0,43)	n/d
	90 dni	30 - <50	1 (33,3)	3	0 (0,0)	3	7,39 (0,15; 372,38)	0,33 (-0,24; 0,91)	n/d

\*obliczone samodzielnie, jednak o istotności statystycznej wnioskowano na podstawie p-wartości podanej przez autorów publikacji. Autorzy publikacji nie testowali istotności statystycznej dla pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w 90. dniu badania w zależności od podtypu EB i wielkości rany docelowej w podgrupie DEB i JEB

<sup>^</sup>autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych.



---

### 4.1.2.3. Częstość występowania zakażenia rany – faza podwójnie zaślepią

Częstość występowania zakażenia rany docelowej w 90. dniu stanowiła trzeci kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *EASE*. Zakażenia rany docelowej wystąpiły jedynie u jednego chorego w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej u pięciu chorych (0,9% vs 4,4%). Warto podkreślić, że brak zakażeń rany wiąże się z lepszym gojeniem rany, mniejszym ryzykiem powikłań i tym samym ze skuteczniejszym leczeniem.

Oceniano również częstość występowania zakażenia ran innych niż docelowe. Rany, które spełniały kryteria rany docelowej, ale nie zostały wybrane jako rany docelowe, uznawano za rany dodatkowe, a rany, które nie spełniały kryteriów rany docelowej uznawano za rany inne. Zakażenia ran dodatkowych w 90. dniu badania wystąpiły jedynie u 3 chorych. Zakażenia innych ran w czasie 90. dni badania wystąpiły u mniejszego odsetka chorych w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (11,0% vs 15,8%).

Warto podkreślić, że nawet niewielkie zmniejszenie częstości występowania zakażenia ran jest ważne dla chorych z EB. Zakażone rany opóźniają gojenie, powodują ból i wiążą się z ryzykiem powikłań. Zmniejszenie częstości występowania zakażeń wiąże się z poprawą jakości życia chorych i świadczy o skuteczności analizowanej interwencji w gojeniu ran [Dziem 2020].

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 11.**  
**Częstość występowania zakażenia rany<sup>^</sup> – faza podwójnie zaślepią**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość występowania zakażenia rany docelowej<sup>15</sup></b>									
<i>EASE (Kern 2023)</i>	Ogółem	90 dni	1 (0,9)	109	5 (4,4)	114	0,20 (0,02; 1,76)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE
<b>Częstość występowania zakażenia rany dodatkowej</b>									
<i>EASE (EMA EPAR 2022)</i>	Ogółem	90 dni	2 (1,8)	109	1 (0,9)	114	2,11 (0,19; 23,63)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d <sup>^</sup>
<b>Częstość występowania zakażenia innej rany</b>									
<i>EASE (EMA EPAR 2022)</i>	Ogółem	90 dni	12 (11,0)	109	18 (15,8)	114	0,66 (0,30; 1,44)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d <sup>^</sup>

\*obliczone samodzielnie, jednak o istotności statystycznej wnioskowano na podstawie informacji podanych przez autorów publikacji.

<sup>^</sup>autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych.

<sup>15</sup> Zakażenie rany docelowej w grupie badanej i 2 z 5 zakażeń w grupie kontrolnej potwierdzono bakteriologicznie. Zakażenie rany w grupie badanej i 3 z 5 zakażeń w grupie kontrolnej leczono jednocześnie stosowanymi lekami.

#### **4.1.2.4. Nasilenie ciężkości zakażenia rany – faza podwójnie zaślepią**

**Nasilenie ciężkości zakażenia ranami w 90. dniu badania stanowiło czwarty kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.**

Ciężkość zakażenia rany w 90. dniu badania oceniano, jeśli u uczestnika wystąpiło zakażenie rany potwierdzone wystąpieniem zdarzenia niepożądanego. Spośród zakażeń rany docelowej w grupie kontrolnej trzy zdarzenia zaklasyfikowano jako o umiarkowanym nasileniu oraz jedno jako o ciężkim nasileniu.

Warto podkreślić, że raportowane zakażenia ran dodatkowych w grupie badanej zaklasyfikowano jako łagodne i umiarkowane (po 1 zakażeniu).

W przypadku innych ran, które nie spełniały kryteriów rany docelowej raportowane nasilenie zakażenia zaklasyfikowano u większości chorych jako łagodne (7,3% w grupie badanej i 5,3% w grupie kontrolnej), umiarkowane (1,8% w grupie badanej i 5,3% w grupie kontrolnej). Jako ciężkie zaklasyfikowano jedynie jedno zdarzenie w grupie badanej i trzy zdarzenia w grupie kontrolnej. Należy zaznaczyć, że ważnym aspektem u chorych z EB jest zmniejszenie nasilenia ciężkości zakażeń ran. Ciężkie zakażenia opóźniają gojenie ran, powodują ból i zwiększają ryzyko trwałych blizn w większym stopniu niż zakażenia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Ponadto zakażenia o ciężkim nasileniu wiążą się z dużym ryzykiem poważnych powikłań, a więc nawet niewielkie zmniejszenie częstości występowania poważnych zakażeń jest klinicznie istotne.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**  
**Nasilenie ciężkości zakażenia rany – faza podwójnie zaślepiona**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR* (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Stoień nasilenia zakażenia rany docelowej</b>									
EASE (Kern 2023)	Łagodne zakażenie rany	90 dni	0 (0,0)^	109	0 (0,0)	114	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d
	Umiarkowane zakażenie rany	90 dni	0 (0,0)	109	3 (2,6)	114	0,14 (0,01; 1,35)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d
	Ciężkie zakażenie rany	90 dni	0 (0,0)	109	1 (0,9)	114	0,14 (0,00; 7,13)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d
<b>Stoień nasilenia zakażenia rany dodatkowej</b>									
EASE (EMA EPAR 2022)	Łagodne zakażenie rany	90 dni	1 (0,9)	109	0 (0,0)	114	7,74 (0,15; 390,25)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d
	Umiarkowane zakażenie rany	90 dni	1 (0,9)	109	0 (0,0)	114	7,74 (0,15; 390,25)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d
<b>Stoień nasilenia zakażenia innej rany</b>									
EASE (EMA EPAR 2022)	Łagodne zakażenie rany	90 dni	8 (7,3)	109	6 (5,3)	114	1,43 (0,48; 4,25)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d
	Umiarkowane zakażenie rany	90 dni	2 (1,8)	109	6 (5,3)	114	0,34 (0,07; 1,70)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d
	Ciężkie zakażenie rany	90 dni	1 (0,9)	109	3 (2,6)	114	0,34 (0,04; 3,34)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d

\* autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych

^ w publikacji EMA EPAR 2022 wskazano wartość 1 (0,9), przyczyna rozbieżności nieznana

#### **4.1.2.5. Zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele względem wartości początkowych w skali EBDASI – faza podwójnie zaślepiiona**

**Zmiana wyniku w skali EBDASI w 90. dniu względem wartości początkowych była piątym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym.** Za pomocą skali EBDASI mierzono całkowite obciążenie ranami na ciele, oceniając aktywność choroby. Niższy wynik w skali EBDASI wskazuje na mniejszą aktywność choroby, mniejsze obciążenie ranami na ciele i tym samym na poprawę stanu chorych, dlatego im większa redukcja wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych, tym większa skuteczność leczenia. Ocena całkowitego obciążenia ranami na ciele opierała się na użyciu komponentu dot. skóry skali EBDASI.

Zmiana wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych w badaniu *EASE* wyniosła:

- w 30. dniu obserwacji: zmniejszenie o 2,3 punktu dla grupy badanej i o 2,2 punktu dla grupy żel kontrolny;
- w 60. dniu obserwacji: zmniejszenie o 3,1 punktu dla grupy badanej i o 2,0 punktu dla grupy żel kontrolny;
- w 90. dniu obserwacji: zmniejszenie o 3,4 punktu dla grupy badanej i o 2,8 punktu dla grupy żel kontrolny.

Większą redukcję wyniku w skali EBDASI zaobserwowano w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną w każdym z okresów obserwacji, przy czym w grupie badanej zaobserwowano wyraźnie większą redukcję w 60. i 90. dniu badania, co świadczy o większej redukcji obciążenia ranami na ciele w grupie badanej i tym samym o skuteczności badanej interwencji.

Warto również podkreślić, że zgodnie z opinią EMA minimalizowanie powstawania nowych ran, a tym samym zmniejszenie obciążenia ranami ma kluczowe znaczenie w leczeniu EB [EMA EPAR 2022]. W badaniu *EASE* chorzy w grupie badanej w 60. i 90. dniu obserwacji osiągnęli redukcję wyniku o  $\geq 3$  punkty względem wartości początkowej, co oznacza wynik istotny klinicznie, a tym samym mniejsze obciążenie ranami i poprawę stanu chorych. W grupie kontrolnej nie raportowano klinicznie istotnych zmian wyniku.

Dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tabela 13.**

**Zmiana wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiena<sup>^</sup>**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		MD* (95% CI)	IS**
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Zmiana wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych populacja ogółem</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	30 dni	-2,3 (-3,6; -0,9)	99	-2,2 (-3,5; -0,8)	99	-0,1 (b/d)	NIE, p=0,95
	60 dni	-3,1 (-4,7; -1,5)	91	-2,0 (-3,4; -0,5)	96	-1,1 (b/d)	NIE, p=0,2
	90 dni	-3,4 (-4,9; -1,8)	84	-2,8 (-4,4; -1,2)	85	-0,6 (b/d)	NIE, p=0,89

Skala EBDASI – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

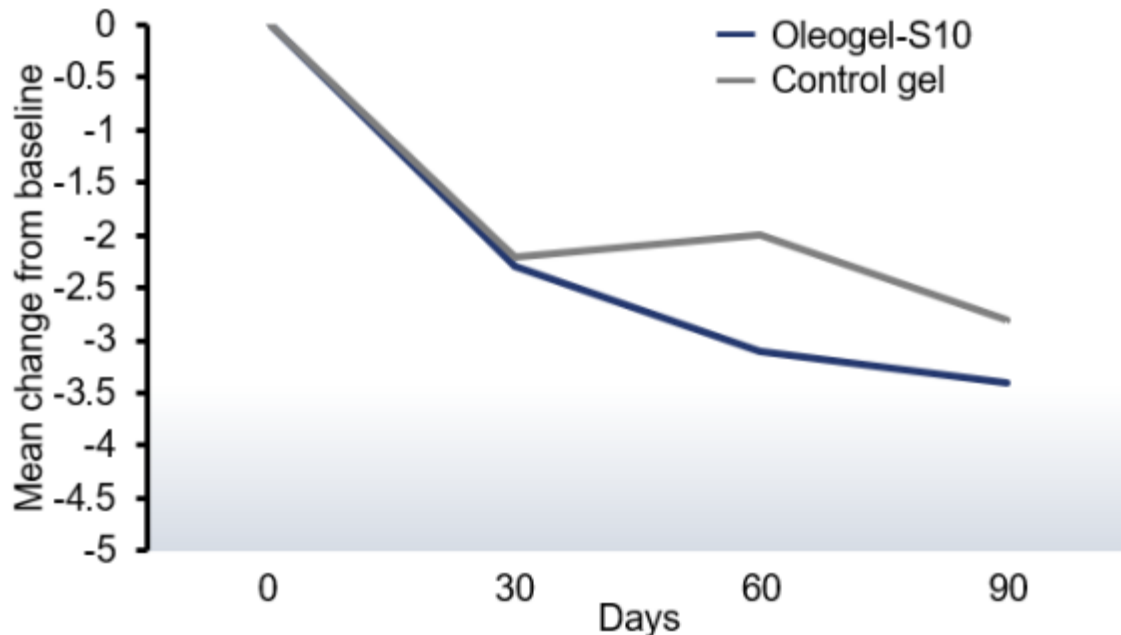
<sup>^</sup>wykorzystano estymacje parametrów i modeli w oparciu o analizę kowariancji ANCOVA dla zmiany względem wartości początkowych w grupie badanej

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartości podane przez autorów publikacji.

**Rysunek 8.**

**Zmiana wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych**



Oleogel-S10, n	108	99	91	84
Control gel, n	113	99	96	85

Źródło: EMA EPAR 2022

#### **4.1.2.6. Zmiana w nasileniu świądu względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepią**

Zmiana w nasileniu świądu w 90. dniu badania względem wartości początkowych stanowiła szósty kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *EASE*. Świąd oceniano przed zmianą opatrunku.

Zmianę w nasileniu świądu względem wartości początkowych oceniano w skali:

- Itch Man u chorych w wieku  $\geq 4$  – 13 lat oraz
- Leuven Itch u chorych w wieku  $\geq 14$  lat.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

##### **Chorzy w wieku $\geq 4$ – 13 lat**

Niższy wynik w skali Itch Man wskazuje na mniejsze nasilenie świądu i tym samym na poprawę stanu zdrowia chorych, dlatego im większa zmiana wyniku względem wartości początkowych, tym większa skuteczność leczenia.

Zmniejszenie nasilenia świądu zaobserwowano zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej. W grupie badanej w każdym z okresów obserwacji zaobserwowano mniejszą redukcję nasilenia świądu niż w grupie kontrolnej:

- w 14 dniu obserwacji: zmniejszenie o 0,24 punktu dla grupy badanej i o 0,96 punktu dla grupy żel kontrolny. Różnica nie była istotna statystycznie;
- w 60 dniu obserwacji: zmniejszenie o 0,33 punktu dla grupy badanej i o 1,00 punkt dla grupy żel kontrolny. Różnica istotna statystycznie na korzyść grupy żel kontrolny;
- w 90 dniu obserwacji: zmniejszenie o 0,44 punktu dla grupy badanej i o 1,00 punkt dla grupy żel kontrolny. Różnica nie była istotna statystycznie.

Dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 14.

Zmiana w nasileniu świądu w skali Itch Man względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		MD* (95% CI)	IS**
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Zmiana w nasileniu świądu							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	30 dni	-0,24 (b/d)	46	-0,96 (b/d)	51	0,72 (b/d)	NIE, p=0,06
	60 dni	-0,33 (b/d)	46	-1,00 (b/d)	50	0,67 (b/d)	TAK, p=0,016
	90 dni	-0,44 (b/d)	39	-1,00 (b/d)	43	0,56 (b/d)	NIE, p=0,182

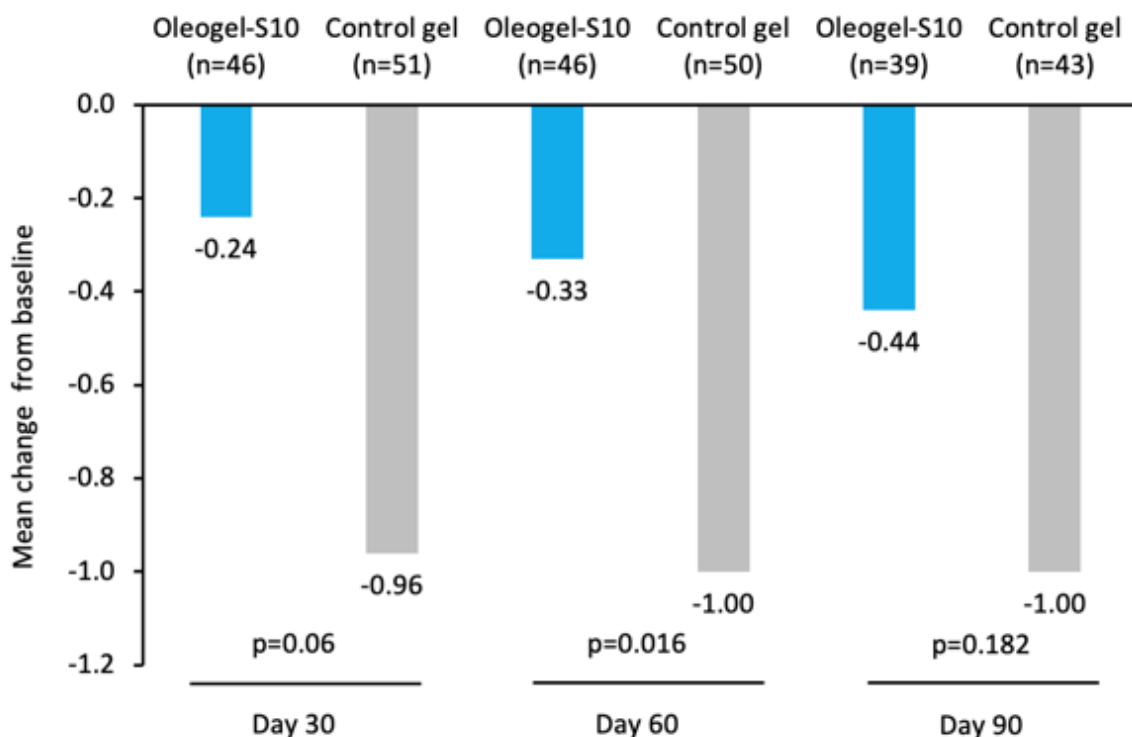
Skala Itch Man – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartości obliczone przez autorów publikacji za pomocą testu Wilcoxona

Rysunek 9.

Zmiana w nasileniu świądu w skali Itch Man względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona



Źródło: *EASE (Kern 2023)*



---

### **Chorzy w wieku $\geq 14$ lat**

Zmianę w nasileniu świądu w 90. dniu badania względem wartości początkowych u chorych w wieku  $\geq 14$  lat przedstawiono w sześciu domenach skali Leuven Itch, natomiast nie przedstawiono wyniku ogólnego.

Niższy wynik w poszczególnych domenach skali Leuven Itch wskazuje na mniejsze nasilenie świądu i tym samym na poprawę stanu chorych, dlatego im większa zmiana wyniku względem wartości początkowych, tym większa skuteczność leczenia.

Redukcję nasilenia świądu względem wartości początkowych zaobserwowano w obu grupach. Poprawa w częstości występowania oraz w nasileniu świądu w 30. i 60. dniu badania była wyraźnie większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, natomiast w 90. dniu badania większą poprawę zaobserwowano w grupie kontrolnej.

Wyraźnie większą redukcję czasu trwania świądu oraz niepokoju związanego ze świądem względem wartości początkowych zaobserwowano w grupie badanej niż w grupie kontrolnej zarówno w 30., 60., jak i 90. dniu badania.

Obszar ciała objętego świądem uległ redukcji względem wartości początkowych w grupie badanej w 30. 60. i 90. dniu badania oraz w 30. i 60. dniu badania w grupie kontrolnej. Natomiast w 90. dniu badania w grupie kontrolnej zaobserwowano wzrost obszaru ciała objętego świądem względem wartości początkowych. Zaobserwowany wynik świadczy o długotrwałej skuteczności interwencji badanej w zmniejszaniu nasilenia świądu.

W 90. dniu badania zaobserwowano wyraźnie większą redukcję następstw świądu względem wartości początkowych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, co potwierdza długotrwałą skuteczność działania Oleogel-S10.

Eksperti podkreślają, że świąd jest jednym z najbardziej uciążliwych objawów towarzyszących EB, powoduje duży dyskomfort, zaburzenia snu oraz koncentracji a także zwiększa ryzyko wtórnych zakażeń powstających w wyniku drapania [Papanikolaou 2021]. Zmniejszenie nasilenia świądu poprawia jakość życia chorych, a także ogranicza ryzyko zakażeń i ułatwia codzienną pielęgnację, a zaobserwowany wynik świadczy o skuteczności interwencji badanej w łagodzeniu nasilenia świądu.

dane przedstawiono na rysunku i w tabeli poniżej.

---

**Tabela 15.**

**Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepią**

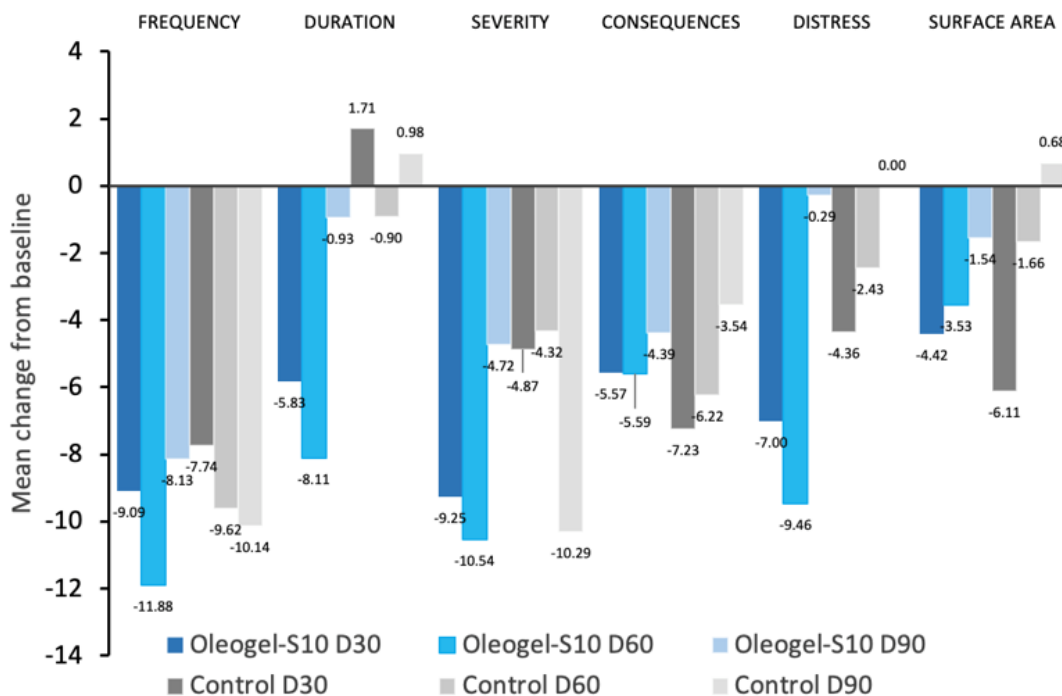
Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		MD (95% CI)*	Wartość p*
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch – częstość</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	30 dni	-9,09 (b/d)	b/d	-7,74 (b/d)	b/d	-1,35 (b/d)	n/d
	60 dni	-11,88 (b/d)	b/d	-9,62 (b/d)	b/d	-2,26 (b/d)	n/d
	90 dni	-8,13 (b/d)	b/d	-10,14 (b/d)	b/d	2,01 (b/d)	n/d
<b>Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch – czas trwania</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	30 dni	-5,83 (b/d)	b/d	1,71 (b/d)	b/d	-7,54 (b/d)	n/d
	60 dni	-8,11 (b/d)	b/d	-0,90 (b/d)	b/d	-7,21 (b/d)	n/d
	90 dni	-0,93 (b/d)	b/d	0,98 (b/d)	b/d	-1,91 (b/d)	n/d
<b>Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch – nasilenie</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	30 dni	-9,25 (b/d)	b/d	-4,87 (b/d)	b/d	-4,38 (b/d)	n/d
	60 dni	-10,54 (b/d)	b/d	-4,32 (b/d)	b/d	-6,22 (b/d)	n/d
	90 dni	-4,72 (b/d)	b/d	-10,29 (b/d)	b/d	5,57 (b/d)	n/d
<b>Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch – następstwa</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	30 dni	-5,57 (b/d)	b/d	-7,23 (b/d)	b/d	1,66 (b/d)	n/d
	60 dni	-5,59 (b/d)	b/d	-6,22 (b/d)	b/d	0,63 (b/d)	n/d
	90 dni	-4,39 (b/d)	b/d	-3,54 (b/d)	b/d	-0,85 (b/d)	n/d
<b>Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch – niepokój</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	30 dni	-7,00 (b/d)	b/d	-4,36 (b/d)	b/d	-2,64 (b/d)	n/d
	60 dni	-9,46 (b/d)	b/d	-4,36 (b/d)	b/d	-5,1 (b/d)	n/d
	90 dni	-0,29 (b/d)	b/d	0,00 (b/d)	b/d	-0,29 (b/d)	n/d
<b>Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch – obszar ciała</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	30 dni	-4,42 (b/d)	b/d	-6,11 (b/d)	b/d	1,69 (b/d)	n/d
	60 dni	-3,53 (b/d)	b/d	-1,66 (b/d)	b/d	-1,87 (b/d)	n/d
	90 dni	-1,54 (b/d)	b/d	0,68 (b/d)	b/d	-2,22 (b/d)	n/d

Skala Leuven Itch – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

\* autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych

**Rysunek 10.**

**Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona**



Źródło: EASE (Kern 2023)

**4.1.3. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe – faza podwójnie zaślepiona**

W ramach dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych analizowano zmianę w odczuwaniu bólu podstawowego oraz podczas zmiany opatrunku, odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej na podstawie zaślepionej oceny zdjęć, zmianę obciążenia ranami o częściowej grubości na ciele wg skali BSAP, zmianę wielkości rany docelowej, częstość zmiany opatrunku, zmianę jakości snu, zadowolenie z leczenia.

P-wartości zgłaszane dla dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych nie zostały skorygowane o wielokrotność testowania.

#### 4.1.3.1. Zmiana odczuwania bólu podstawowego względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepią

Zmiana odczuwania bólu podstawowego względem wartości początkowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy, była raportowana samodzielnie przez chorych i oceniana w skali:

- Wong-Baker FACES® u chorych w wieku  $\geq 4$  lata oraz
- FLACC u chorych w wieku  $< 4$  lat.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

##### Chorzy w wieku $\geq 4$ lat

Zmniejszenie odczuwania bólu podstawowego u chorych w wieku  $\geq 4$  lata zaobserwowano zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej, różnice między grupami były niewielkie, dlatego należy wnioskować, że otrzymane wyniki są porównywalne pomiędzy grupami.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16.**

**Zmiana odczuwania bólu podstawowego w skali Wong-Baker FACES® względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepią^**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		MD (95% CI)*	IS*
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Zmiana odczuwania bólu podstawowego</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	14 dni	-0,77 (b/d)	96	-0,87 (b/d)	97	0,1 (b/d)	n/d
	30 dni	-0,83 (b/d)	92	-0,80 (b/d)	92	-0,03 (b/d)	n/d
	45 dni	-0,90 (b/d)	87	-1,25 (b/d)	88	0,35 (b/d)	n/d
	60 dni	-0,61 (b/d)	88	-0,94 (b/d)	89	0,33 (b/d)	n/d
	90 dni	-0,94 (b/d)	79	-1,11 (b/d)	79	0,17 (b/d)	n/d

Skala Wong Baker FACES® – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.

^oszacowania na podstawie dwustronnego testu sumy rang Wilcozona z wykorzystaniem rozszerzenia van Elteren stratyfikowanego według podtypu EB i wielkości rany docelowej  
\* autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych.

## Chorzy w wieku <4 lat

Zmniejszenie odczuwania bólu podstawowego u chorych w wieku <4 lata zaobserwowano zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej, przy czym wyniki wskazują na większe obniżenie bólu w grupie badanej. W 14. tygodniu badania różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Do 45. dnia badania obserwowano wyraźne zmniejszenie się bólu podstawowego w grupie badanej względem wartości początkowych, a następnie aż do 90. dnia badania niewielki wzrost wyniku. Różnica w raportowanym wyniku w 45. dniu obserwacji w grupie badanej, może być związana z mniejszą liczbą chorych dla których raportowano wyniki w porównaniu z innymi punktami czasowymi oceny. W grupie stosującej żel kontrolny obserwowano niewielkie zmniejszenie się bólu podstawowego w 30. dniu badania, a następnie wyraźny wzrost wyniku w 45. dniu badania oraz ponowne, wyraźne obniżenie wyniku w 60. dniu badania. W 90. dniu badania w grupie kontrolnej osiągnięto wynik równy wartości początkowej.

U chorych z EB dużym problemem jest nieustający ból, a zmniejszenie odczuwania bólu jest bardzo ważnym aspektem leczenia EB, poprawiającym jakość życia chorych [Mellerio 2023]. Warto zauważyć, że zaobserwowane wyniki potwierdzają korzystny wpływ analizowanej interwencji na zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych w grupie badanej.

Dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tabela 17.**

**Zmiana odczuwania bólu podstawowego w skali FLACC względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiena<sup>^</sup>**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		MD* (95% CI)	IS
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Zmiana odczuwania bólu podstawowego</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	14 dni	-1,29 (b/d)	7	0,40 (b/d)	10	-0,89 (b/d)	TAK, p=0,027**
	30 dni	-1,57 (b/d)	7	-1,00 (b/d)	8	-0,57 (b/d)	n/d***
	45 dni	-2,20 (b/d)	5	0,63 (b/d)	8	-1,57 (b/d)	n/d***
	60 dni	-1,29 (b/d)	7	-0,63 (b/d)	8	-1,92 (b/d)	n/d***
	90 dni	-0,71 (b/d)	7	0,00 (b/d)	6	-0,71 (b/d)	n/d***

Skala FLACC – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.

<sup>^</sup>oszacowania na podstawie dwustronnego testu sumy rang Wilcoxona z wykorzystaniem rozszerzenia van Elterena stratyfikowanego według podtypu EB i wielkości rany docelowej

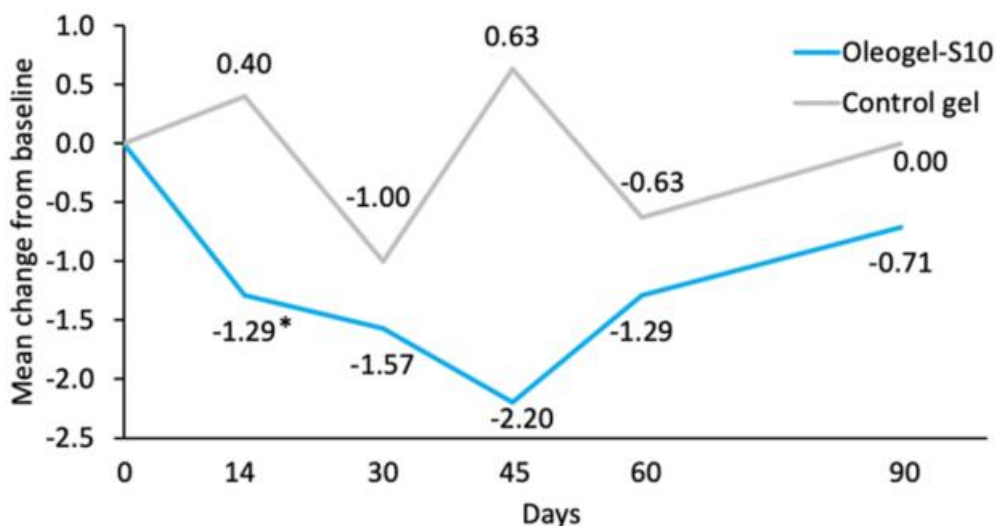
\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartości podane przez autorów publikacji. Autorzy publikacji istotność statystyczną testowali jedynie dla 14 dni obserwacji

\*\*\* autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych

**Rysunek 11.**

**Zmiana w odczuwaniu bólu podstawowego względem wartości początkowych u chorych < 4 r.ż. – faza podwójnie zaślepiena<sup>^</sup>**



Oleogel-S10, N	7	7	5	7	7
Control gel, N	10	8	8	8	6

Źródło: EASE (Kern 2023)

\*Nominalna wartość  $p=0,027$  vs żel kontrolny

<sup>^</sup>oszacowania na podstawie dwustronnego testu sumy rang Wilcozona z wykorzystaniem rozszerzenia van Elterena stratyfikowanego według podtypu EB i wielkości rany docelowej

**4.1.3.2. Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiena**

Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku względem wartości początkowych była raportowana samodzielnie przez chorych, stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy i była oceniana w skali:

- Wong-Baker FACES® u chorych w wieku  $\geq 4$  lata oraz
- FLACC u chorych w wieku  $< 4$  lat.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

## Chorzy w wieku $\geq 4$ lat

Niższy wynik w skali Wong-Baker FACES® wskazuje na mniejsze odczuwanie bólu i tym samym na poprawę, dlatego im większa zmiana wyniku względem wartości początkowych, tym większa skuteczność leczenia.

Zmniejszenie odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku zaobserwowano zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej, przy czym wyniki wskazują na korzyść grupy badanej w każdym z analizowanych okresów obserwacji. Zaobserwowane między badanymi grupami różnice były istotne statystycznie jedynie dla oceny w 14. dniu badania, przy czym warto również wskazać na znaczącą przewagę analizowanej interwencji nad grupą kontrolną w przypadku oceny nasilenia bólu podczas zmiany opatrunku po 90 dniach.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18.**

**Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku w skali Wong-Baker FACES® względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiena<sup>^</sup>**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		MD* (95% CI)	IS**
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	14 dni	-1,4 (-1,9; -0,9)	90	-0,8 (-1,3; -0,2)	95	-0,6 (b/d)	TAK, p=0,02
	30 dni	-1,0 (-1,7; -0,4)	90	-0,3 (-0,9; 0,3)	90	-0,7 (b/d)	NIE, p=0,15
	45 dni	-0,9 (-1,6; -0,2)	84	-0,8 (-1,4; -0,1)	85	-0,1 (b/d)	NIE, p=0,81
	60 dni	-1,3 (-1,9; -0,6)	84	-0,6 (-1,2; 0,1)	86	-0,7 (b/d)	NIE, p=0,1
	90 dni	-1,3 (-2,0; -0,6)	76	-0,2 (-0,8; 0,5)	78	-1,1 (b/d)	NIE, p=0,051

Skala Wong Baker FACES® – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę  
<sup>^</sup>oszacowania na podstawie dwustronnego testu sumy rang Wilcoxona z wykorzystaniem rozszerzenia van Elteren stratyfikowanego według podtypu EB i wielkości rany docelowej

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartości podane przez autorów publikacji

## Chorzy w wieku < 4 lat

Niższy wynik w skali FLACC wskazuje na mniejsze odczuwanie bólu podczas zmiany opatrunku i tym samym na poprawę stanu chorych, dlatego im większa zmiana wyniku względem wartości początkowych, tym większa skuteczność leczenia.

Zmniejszenie odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku zaobserwowano zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej. Raportowane wyniki wskazują na wyraźnie wyższą

skuteczność interwencji badanej nad kontrolną w zakresie redukcji odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku w skali FLACC względem wartości początkowych. Uzyskane wyniki wskazują na zdolność analizowanej interwencji do szybkiej redukcji nasilenia bólu (już po 14 dniach raportowano dużą przewagę badanej interwencji nad kontrolną) oraz świadczą o utrzymywaniu się korzystnego efektu zdrowotnego także w dłuższym czasie (wyższa skuteczność interwencji badanej po 90 dniach).

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19.**

**Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku w skali FLACC względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiena<sup>^</sup>**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		MD (95% CI)*	IS*
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	14 dni	-2,6 (-5,1; -0,1)	7	-0,9 (-4,0; 2,2)	9	-1,7 (b/d)	n/d
	30 dni	-2,0 (-4,6; 0,6)	7	-2,1 (-5,6; 1,3)	8	0,1 (b/d)	n/d
	45 dni	-1,6 (-5,3; 2,1)	5	-2,0 (-5,4; 1,4)	8	0,4 (b/d)	n/d
	60 dni	-2,0 (-6,5; 2,5)	7	-1,6 (-5,1; 1,8)	8	-0,4 (b/d)	n/d
	90 dni	-2,6 (-5,3; 0,1)	7	-1,2 (-3,7; 1,4)	6	-1,4 (b/d)	n/d

Skala FLACC – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

<sup>^</sup>oszacowania na podstawie dwustronnego testu sumy rang Wilcozona z wykorzystaniem rozszerzenia van Elteren stratyfikowanego według podtypu EB i wielkości rany docelowej

\* autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych

#### **4.1.3.3. Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej na podstawie zaślepionej oceny zdjęć – faza podwójnie zaślepiena**

Częstość występowania pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w 45. i 90. dniu badania oceniane na podstawie zaślepionych zdjęć stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *EASE*.

W grupie badanej wyniki uzyskane na podstawie oceny zdjęć były zgodne z wynikami zaobserwowanymi na podstawie oceny klinicznej. W grupie kontrolnej zaobserwowano o 1 zamknięcie rany docelowej mniej w czasie 45 dni i o 2 zamknięcia mniej w czasie 90 dni w porównaniu z oceną kliniczną.



#### **4.1.3.4. Zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele względem wartości początkowych w skali BSAP – faza podwójnie zaślepiąca**

Za pomocą skali BSAP oceniano obciążenie ranami na ciele poprzez ocenę procentową powierzchni ciała zajętej ranami EB o częściowej grubości. Zmiana wyniku w skali BSAP względem wartości początkowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu EASE.

Zmiana wyniku w skali BSAP względem wartości początkowych w badaniu EASE wyniosła:

- w 30. dniu obserwacji: zmniejszenie o 2,6% dla grupy badanej i dla grupy żel kontrolny;
- w 60. dniu obserwacji: zmniejszenie o 2,9% dla grupy badanej i o 1,7% dla grupy żel kontrolny;
- w 90. dniu obserwacji: zmniejszenie o 4,3% dla grupy badanej i o 2,5% dla grupy żel kontrolny.

Różnice w wartościach pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Niższy wynik w skali BSAP wskazuje na mniejszą powierzchnię ciała zajęta zmianami i niższe obciążenie ranami na ciele, a tym samym na poprawę stanu zdrowia chorych, dlatego im większa redukcja wyniku w skali BSAP względem wartości początkowych, tym większa skuteczność leczenia.

Zarówno w 60., jak i w 90. dniu obserwacji w grupie badanej zaobserwowano większą redukcję wyniku BSAP w porównaniu z grupą kontrolną, co świadczy o skuteczności Oleogel-S10 w zmniejszaniu powierzchni ciała zajętej ranami a tym samym obciążenia chorych. Warto zaznaczyć, że w 90. dniu obserwacji raportowano niemal dwukrotnie większą redukcję wyniku względem wartości początkowych w grupie chorych stosujących Oleogel-S10 w porównaniu z żelem kontrolnym.

Warto również podkreślić, że zgodnie z opinią EMA minimalizowanie powstawania nowych ran, a tym samym zmniejszenie obciążenia ranami ma kluczowe znaczenie w leczeniu EB [EMA EPAR 2022].

Dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 20.**  
**Zmiana wyniku w skali BSAP względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiąona<sup>^</sup>**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		MD* (95% CI)	IS**
		Średnia (95% CI) [%]	N	Średnia (95% CI) [%]	N		
<b>Zmiana wyniku w skali BSAP względem wartości początkowych w populacji ogólnej</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	30 dni	-2,6 (-4,0; -1,1)	98	-2,6 (-3,9; -1,3)	98	0,0 (b/d)	NIE, p=0,82
	60 dni	-2,9 (-4,6; -1,2)	92	-1,7 (-3,5; 0,11)	96	-1,2 (b/d)	NIE, p=0,11
	90 dni	-4,3 (-5,8; -2,8)	86	-2,5 (-4,4; -0,6)	85	-1,8 (b/d)	NIE, p=0,11

Skala BSAP – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

<sup>^</sup> wykorzystano estymacje parametrów i modeli w oparciu o analizę kowariancji ANCOVA dla zmiany względem wartości początkowych w grupie badanej

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartości podane przez autorów publikacji.

#### **4.1.3.5. Zmiana wielkości rany docelowej względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiąona**

W badaniu *EASE* analizowano procentową zmianę wielkości rany docelowej względem wartości początkowych w czasie 90. dni jako dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. Redukcja wielkości rany świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.

Redukcja wielkości rany względem wartości początkowej zaobserwowano w obu grupach, jednak zarówno w 14., jak i w 90. dniu badania redukcja wielkości rany była większe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. W 14. dniu badania zaobserwowano większą redukcję wielkości rany docelowej w grupie badanej (o 62,83%), niż w grupie kontrolnej (o 47,05%), co świadczy o skutecznym oraz szybkim początku działania zastosowanego leczenia w grupie badanej. Wyniki utrzymywały się w 90. dniu obserwacji (65,88% vs 62,09%), co świadczy o długotrwałej skuteczności interwencji badanej.

Dodatkowo w badaniu *EASE* przedstawiono dane w podgrupie RDEB, które są spójne z wynikami zaobserwowanymi w populacji ogólnej.

Dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

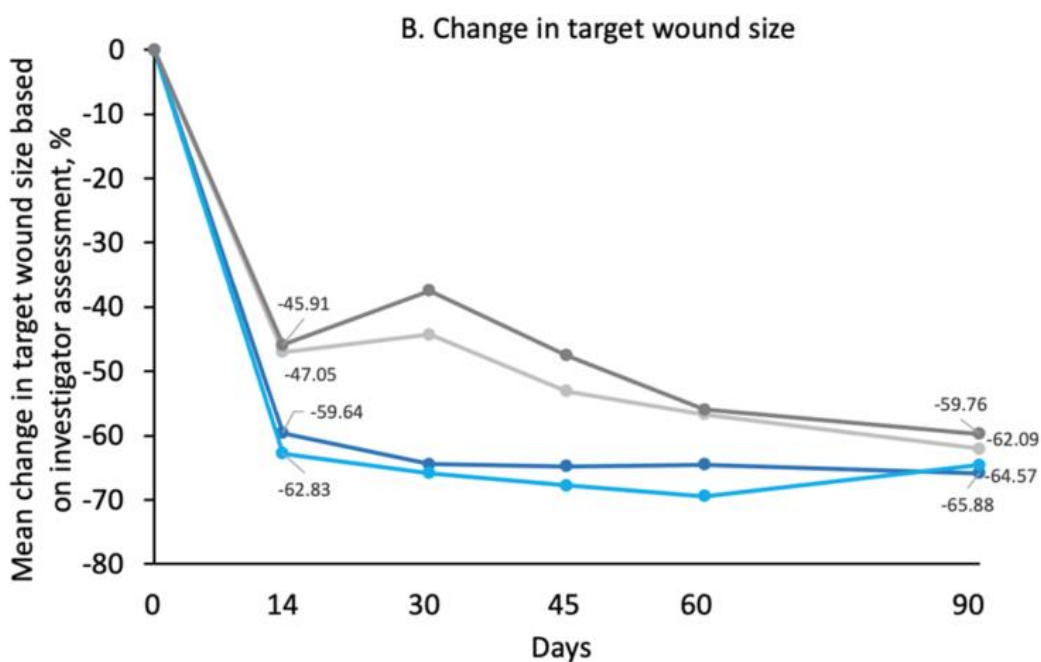
**Tabela 21.**  
**Zmiana wielkości rany docelowej względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona**

Badanie	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		MD (95% CI)*	IS*
		Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
Średnia zmiana wielkości rany docelowej – populacja ogólna							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	-64,57 (b/d)	78	-62,09 (b/d)	81	2,48 (b/d)	n/d
Średnia zmiana wielkości rany docelowej – populacja RDEB							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	-65,88 (b/d)	65	-59,76 (b/d)	62	6,12 (b/d)	n/d

Redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

\* autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych

**Rysunek 12.**  
**Procentowa zmiana wielkości rany docelowej w czasie 90 dni względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona**



Oleogel-S10 (all)	107	101	97	86	90	78
Control gel (all)	111	106	100	96	94	81
Oleogel-S10 (RDEB)	90	85	81	71	74	65
Control gel (RDEB)	84	79	74	70	69	62

Źródło: *EASE (Kern 2023)*

W badaniu *EASE* analizowano również średnią wielkość rany docelowej. Im mniejsza rana, tym skuteczniejsze leczenie.

Wielkość rany docelowej zarówno w 14., jaki i 90. dniu badania była mniejsza w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. W 14. dniu badania zaobserwowano gwałtowną redukcję wielkości rany docelowej względem wartości początkowych w grupie badanej (7,7 cm vs 11,66 cm w grupie kontrolnej), co świadczy o szybkim początku działania zastosowanego leczenia. Następnie, aż do 90. dnia badania w grupie badanej wielkość rany utrzymywała się na podobnym poziomie.

W 90. dniu badania wielkość rany docelowej była mniejsza w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zaobserwowane zmiany wielkości rany docelowej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną świadczą o utrzymującej się wysokiej skuteczności zastosowanego leczenia. Warto zaznaczyć, że zgodnie z opinią ekspertów, zmniejszenie wielkości rany jest ważnym aspektem w leczeniu EB, poprawiającym jakość życia oraz codzienne funkcjonowanie chorych. Mniejsze rany powodują mniejsze dolegliwości bólowe oraz zmniejszenie dyskomfortu chorego [Diem 2020].

Dodatkowo przedstawiono dane w podgrupie RDEB, które są spójne z obserwacjami w populacji ogólnej.

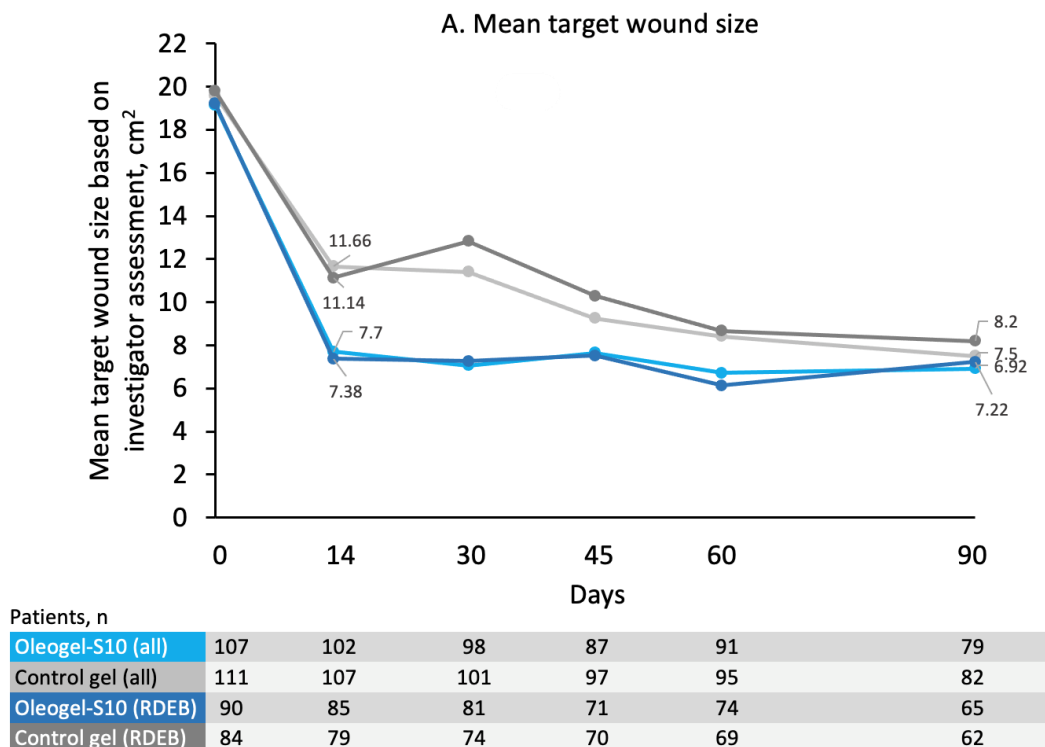
Dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tabela 22.**  
**Wielkość rany docelowej – faza podwójnie zaślepią**

Badanie	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		MD (95% CI)*	IS*
		Średnia (SD) [cm <sup>2</sup> ]	N	Średnia (SD) [cm <sup>2</sup> ]	N		
<b>Średnia wielkość rany docelowej – populacja ogólna</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	6,92 (b/d)	79	7,5 (b/d)	82	0,58 (b/d)	n/d
<b>Średnia wielkość rany docelowej – populacja RDEB</b>							
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	7,22 (b/d)	65	8,2 (b/d)	62	0,98 (b/d)	n/d

\* autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych

**Rysunek 13.**  
**Średnia wielkość rany docelowej – faza podwójnie zaślepiona**



Źródło: EASE (Kern 2023)

#### 4.1.3.6. Częstość zmiany opatrunku – faza podwójnie zaślepiona

Częstość zmian opatrunku stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. Analiza częstości zmian opatrunku wykazała, że w okresie zaślepionym badania chorzy w grupie badanej znacząco rzadziej potrzebowali codziennych zmian opatrunku w porównaniu z chorymi w grupie kontrolnej. Już w 7. dniu obserwacji zaobserwowano znaczącą statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej. Częstość potrzeby zmiany opatrunku zmniejszyła się o 0,05 w grupie badanej i wzrosła o 0,23 w grupie kontrolnej, względem wartości początkowych. Warto podkreślić, że zmniejszenie częstości zmian opatrunku związane jest z lepszym gojeniem się rany, a tym samym z poprawą jakości życia chorych w grupie badanej.

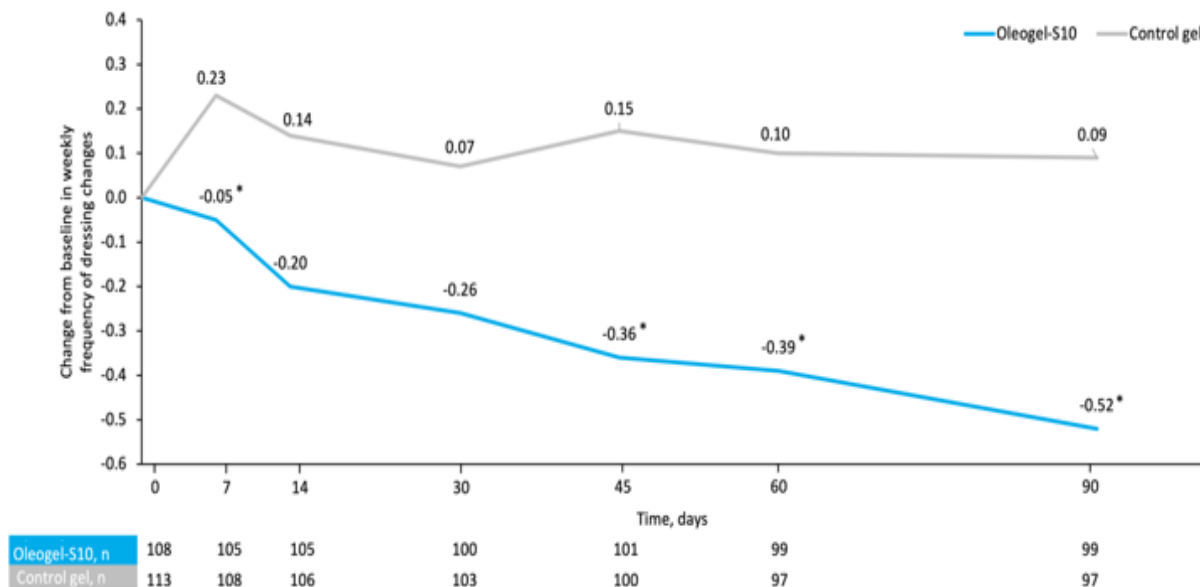
W 90. dniu obserwacji częstość zmiany opatrunku u chorych w grupie badanej zmniejszyła się o 0,52 i oznaczała zmianę opatrunku co ok. 2 tygodnie, natomiast w grupie kontrolnej częstość potrzeby zmiany opatrunku w 90. dniu obserwacji wzrosła i wynosiła 0,09. Różnica w częstości

zmian opatrunku pomiędzy grupami była istotna statystycznie ( $p=0,001$ ). Wartość w grupie badanej w 90. dniu obserwacji oznacza o jedną zmianę opatrunku mniej w czasie 2. tygodni, w porównaniu z grupa kontrolną. Z kolei zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie EMA EPAR 2023 wyniki analizy post-hoc wskazują, że częstość zmiany opatrunku na koniec fazy zaślepionej badania u chorych poddanych terapii produktem Filsuvez® uległa redukcji u 21,1% chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej efekt ten uzyskano tylko u 10,5% chorych. Co więcej, redukcja ta utrzymywała się w okresie otwartej kontynuacji badania.

Należy zaznaczyć, że rzadsze zmiany opatrunków wiążą się z mniejszym bólem i dyskomfortem oraz z mniejszym ryzykiem zakażeń i powikłań, a tym samym poprawiają jakość życia chorego. Dlatego też zmniejszenie częstości zmian opatrunków w grupie badanej jest tak istotnym efektem dla chorych.

Szczegóły zaprezentowano na poniższym wykresie.

**Rysunek 14.**  
**Zmiana tygodniowej częstości zmiany opatrunku względem wartości początkowej<sup>16</sup> – faza podwójnie zaślepiona**



Źródło: EASE (Kern 2023)

<sup>16</sup> Częstość zmiany opatrunku obliczono na podstawie raportów chorych podczas każdej wizyty. Codziennym zmianom opatrunku przypisano częstość 1,0, zmianom opatrunku co 2 dni przypisano wartość 0,5 itd. W przypadku zgłoszenia kombinacji częstości obliczano częstość dla każdej ze zmian,

\*autorzy badania przeprowadzili analizę kowariancji ANCOVA. Zaobserwowano statystycznie istotną różnicę między grupą badaną a grupą kontrolną w 7. dniu obserwacji ( $p=0,037$ ), 45. dniu obserwacji ( $p=0,003$ ), 60. dniu obserwacji ( $p=0,005$ ) i 90. dniu obserwacji ( $p=0,001$ )

Analiza podgrupy chorych, którzy na początku leczenia wymagali codziennej zmiany opatrunku wykazała, że w 90. dniu badania większy odsetek chorych w grupie badanej nie wymagał już codziennych zmian opatrunków w porównaniu z grupą kontrolną (14,7% vs 6,1%).

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**

**Częstość występowania braku konieczności codziennej zmiany opatrunku – faza podwójnie zaślepią**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		IS**
		n (%)	N	n (%)	N	
Częstość występowania braku konieczności codziennej zmiany opatrunku w podgrupie chorych wymagających codziennej zmiany opatrunku na początku badania						
<i>EASE (EMA EPAR 2022)</i>	90 dni	n/o* (14,7)	b/d	n/o* (6,1)	b/d	n/d

\*wartość n jest niemożliwa do określenia

\*\* autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych

Ponadto, w dokumencie *EMA EPAR 2023* wskazano również, że w okresie otwartej kontynuacji badania u większego odsetka chorych wcześniej leczonych Filsuvez® dokonywano zmiany opatrunku co 2 dni (zakres 34-46%) w porównaniu do chorych wcześniej stosujących żel kontrolny, u których odsetek ten wyniósł 29-35%. Jednocześnie więcej chorych z grupy wcześniej stosujących żel kontrolny wymagała codziennej zmiany opatrunku w porównaniu z tymi, u których zastosowano Filsuvez® (odsetki odpowiednio: 37-47% vs 24-34%).

**4.1.3.7. Zmiana w jakości snu względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepią**

Niższy wynik w skali Wound-QoL wskazuje na lepszą jakość snu i tym samym na poprawę jakości życia, dlatego im większa redukcja wyniku względem wartości początkowych, tym

a następnie przyjmowano wartość średnią, np. zmiana opatrunku co 1-2 dni  $(1,0 + 0,5)/2 = 0,75$ . Częstości dzienne mnożono przez 7, aby uzyskać częstość tygodniową

---

większa skuteczność leczenia. Zmiana jakości snu względem wartości początkowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *EASE*.

Zmniejszenie wyniku dotyczącego jakości snu w skali Wound-QoL zaobserwowano zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej w 30., 60. i 90. dniu obserwacji. Wyniki w 30. dniu badania były porównywalne w obu grupach, natomiast w 60. i 90. dniu badania zaobserwowano większą poprawę w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Otrzymane wyniki potwierdzają skuteczność interwencji badanej.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 24.**  
**Zmiana wyniku w skali Wound-QoL u chorych  $\geq 14$  lat względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepią**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		MD (95% CI)*	IS*
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Zmiana jakości snu mierzona w skali Wound-QoL względem wartości początkowych</b>							
EASE (Kern 2023)	30 dni	-1,0 (-1,7; -0,2)	45	-1,1 (-2,0; -0,2)	42	0,10 (b/d)	n/d
	60 dni	-0,9 (-1,7; 0,0)	40	-0,3 (-1,3; 0,3)	39	-0,6 (b/d)	n/d
	90 dni	-1,5 (-1,5; -0,1)	40	-1,0 (-2,1; 0,0)	37	-0,5 (b/d)	n/d

Skala Wound-QoL – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

\* autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych

#### 4.1.3.8. Zadowolenie z leczenia – faza podwójnie zaślepią

Zadowolenie z leczenia oceniano za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia (TSQM, ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) i stanowiło dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.

Zadowolenie z leczenia zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Zadowolenie zaobserwowano już w 14. dniu leczenia u 91,1% chorych w grupie badanej i 90,5% chorych w grupie kontrolnej, zadowolenie utrzymywało się przez cały okres badania.

Dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tabela 25.**  
**Zadowolenie z leczenia wg TSQM – faza podwójnie zaślepią<sup>17</sup>**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR <sup>^</sup>	RD <sup>^</sup>	IS <sup>^</sup>
		n (%)*	N	n (%)*	N			
<b>Zadowolenie z leczenia</b>								
EASE (Kern 2023)	30 dni	41 (91,1)	45	38 (90,5)	42	1,08 (0,25; 4,62)	0,01 (-0,12; 0,13)	n/d

<sup>17</sup> Wyniki analizy ANCOVA wskazują na przewagę Oleogel-S10 w 30., 60. i 90. dniu badania (wszystkie  $p < 0,001$ ), chociaż analiza jest ograniczona, ponieważ wykorzystuje dzień 7. jako współzmienną, a liczba osób, które ukończyły 7. dzień badania jest niewielka (N=28 w grupie badanej)

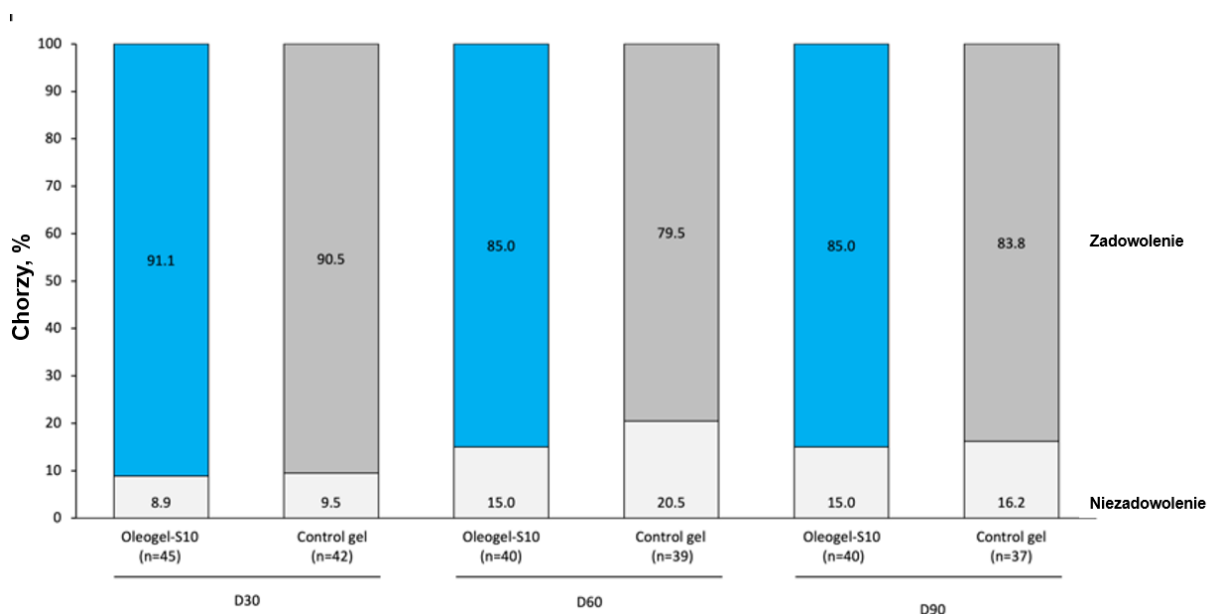
Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR <sup>^</sup>	RD <sup>^</sup>	IS <sup>^</sup>
		n (%)*	N	n (%)*	N			
	60 dni	34 (85,0)	40	31 (79,5)	39	1,46 (0,46; 4,69)	0,06 (-0,11; 0,22)	n/d
	90 dni	34 (85,0)	40	31 (83,8)	37	1,10 (0,32; 3,76)	0,01 (-0,15; 0,17)	n/d

\*wartość n obliczono na podstawie wartości N oraz odsetka podanego przez autorów publikacji

<sup>^</sup> autorzy publikacji wskazali, że nie testowano istotności statystycznej. Obliczenia wykonano samodzielnie w celach poglądowych

### Rysunek 15.

#### Zadowolenie/niezadowolenie chorych z leczenia ocenione za pomocą kwestionariusza TSQM u chorych w wieku ≥14 lat – faza podwójnie zaślepią



Źródło: EASE (Kern 2023)

Zadowoleni chorzy to ci, którzy byli: nieco zadowoleni, zadowoleni, bardzo zadowoleni i maksymalnie zadowoleni. Za niezadowolonych chorych uznano tych, którzy byli: niezadowoleni, bardzo niezadowoleni i skrajnie niezadowoleni.

## 4.2. Faza przedłużona badania EASE

W otwartej fazie przedłużonej badania EASE trwającej 24. miesiące wszyscy chorzy stosowali Oleogel-S10+CCM. Tam, gdzie było to możliwe przedstawiono wyniki dla 3., 12. i 24. miesiąca obserwacji dla grupy stosującej Oleogel-S10+CCM od początku badania oraz dla grupy, która stosowała żel kontrolny w fazie podstawowej badania a następnie kontynuowała terapię z zastosowaniem Oleogel-S10+CCM.

W fazie przedłużonej badania nie oceniano pierwszorzędowego punktu końcowego – pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej oraz pierwszego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego – czasu do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej.

W fazie przedłużonej badania *EASE* raportowano wszystkie inne drugorzędowe punkty końcowe oceniane w fazie podstawowej badania oraz dodatkowo ocenę nasilenia objawów choroby i jakości życia wg EQ-5D i IScorEB. Wyniki dla 24. miesięcy obserwacji przedstawiono dla punktów końcowych związanych z częstością występowania i nasilenia ciężkości zakażenia ran, obciążeniem chorych ranami na ciele wg EBDASI i BSAP oraz nasilenia objawów choroby i jakości życia wg EQ-5D i IScorEB. Dla innych punktów końcowych takich jak np. wyniki w skali EBDASI, Itch Man, Leuven Itch, Wong-Baker FACES® czy BSAP przedstawiono dane dla 3. miesięcy obserwacji.

Wartości początkowe w fazie przedłużonej zdefiniowano jako wartości uzyskane w zerowym dniu fazy przedłużonej, a tym samym 90. dniu fazy podstawowej badania *EASE* i obejmowały jedynie chorych biorących udział w fazie przedłużonej badania.

Analizy skuteczności w fazie przedłużonej nie miały na celu testowania istotności statystycznej i miały jedynie charakter potwierdzający skuteczność badanej interwencji.

Wyniki przedstawiono poniżej.

#### **4.2.1. Częstość występowania zakażenia rany – faza przedłużona**

W badaniu *EASE* raportowano częstość występowania zakażenia rany docelowej w okresie przedłużonym badania. Zarówno w 12., jak i 24. mies. fazy przedłużonej badania *EASE* zakażenie rany docelowej obserwowano ogółem jedynie u poniżej 5% chorych.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumencie *EMA EPAR 2023* w dwóch przypadkach stwierdzono infekcję łagodną, w dwóch poważną oraz w trzech – umiarkowaną. Pozostałe 2 przypadki z grupy chorych uprzednio stosujących żel kontrolny nie były oceniane pod kątem stopnia ciężkości zakażenia rany. Częstość i nasilenie zakażenia ran były zbliżone pomiędzy okresem podwójnie zaślepionym i otwartym.

Częstość występowania rany innej niż docelowa wyrażono w dokumencie EMA EPAR 2023 jako suma przypadków zidentyfikowanych jako „zakażenie rany” (odpowiednio 16 i 23 chorych w grupach ) oraz chorych, u których zastosowano miejscowe i/lub ogólnoustrojowe antybiotyki (odpowiednio 2 i 6 chorych).

Ogólny odsetek zakażeń był wyższy w innych ranach niż w ranach docelowych lub dodatkowych (22,9% w innych ranach vs. 4,4% w ranach docelowych i 2,4% w ranach dodatkowych). Nie jest to jednak nieoczekiwane, ponieważ prawdopodobieństwo zakażenia w „innych” ranach było znacznie wyższe niż w przypadku ran docelowych i dodatkowych w oparciu o większy BSAP objęty „innymi” ranami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania zakażenia rany – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Częstość występowania zakażenia rany docelowej</b>						
<i>EASE (NICE 2023)</i>	Ogółem	12 mies.	4 (4,0)	100	3 (2,9)*	105
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>		24 mies.	4 (4,0)	100	5 (4,4)	105
<b>Częstość występowania zakażenia innej rany niż docelowej</b>						
<i>EASE (NICE 2023)</i>	Ogółem	12 mies.	0 (0,0)	100	3 (2,9)	105
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>		24 mies.	18 (18,0)	100	29 (27,6)	105

#### 4.2.2. Nasilenie ciężkości zakażenia rany – faza przedłużona

W fazie przedłużonej badania *EASE* raportowano również nasilenie zakażenia rany docelowej w 12. i 24. miesiącu. Zarówno w 12., jak i 24. miesiącu fazy przedłużonej badania łagodne zakażenia rany wystąpiły u 2,0% chorych w grupie Oleogel-S10+CCM, umiarkowane – u 2,9% chorych w grupie żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM, a ciężkie – u 2,0% chorych w grupie Oleogel-S10+CCM.

Zgromadzone dane wskazują na bardzo niską częstość występowania zakażeń rany docelowej.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
**Nasilenie ciężkości zakażenia rany – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny→ Oleogel-S10+CCM	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Częstość występowania zakażenia rany docelowej</b>						
<i>EASE (NICE 2023)</i>	Łagodne zakażenie rany	12 mies.	2 (2,0)	100	0 (0,0)	105
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>		24 mies.	2 (2,0)	100	0 (0,0)	105
<i>EASE (NICE 2023)</i>	Umiarkowane zakażenie rany	12 mies.	0 (0,0)	100	3 (2,9)	105
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>		24 mies.	0 (0,0)	100	3 (2,9)	105
<i>EASE (NICE 2023)</i>	Ciężkie zakażenie rany	12 mies.	2 (2,0)	100	0 (0,0)	105
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>		24 mies.	2 (2,0)	100	0 (0,0)	105

### 4.2.3. Zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele względem wartości początkowych w skali EBDASI – faza przedłużona

W fazie przedłużonej badania *EASE* oceniano również zmianę wyniku EBDASI względem wartości początkowych. Po wykluczeniu okna wizyt w grupie stosującej Oleogel-S10+CCM od początku badania w 3 mies. fazy przedłużonej badania zaobserwowano zmniejszenie wyniku w skali EBDASI, następnie [REDACTED] i 24. mies. fazy przedłużonej wynik utrzymywał się na podobnym, niskim poziomie, co świadczy o długoterminowej skuteczności interwencji badanej. W grupie żel kontrolny→Oleogel-S10+CCM zaobserwowano wzrost wyniku w skali EBDASI w 3. mies. fazy przedłużonej, [REDACTED]. Następnie, aż do 24. mies. fazy przedłużonej obserwowano łagodny wzrost wyniku, a w 24. mies. fazy przedłużonej osiągnięto podobny wynik jak w grupie stosującej Oleogel-S10+CCM od początku badania. Uzyskane wyniki potwierdzają trwałość efektu działania badanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach oraz na rysunkach poniżej.

**Tabela 28.**  
**Wynik w skali EBDASI – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
<b>Wynik w skali EBDASI z uwzględnieniem okna wizyt</b>					
EASE (NICE 2023)	3 mies.	15,1 (b/d)	73	17,6 (b/d)	70
	12 mies.	15,6 (b/d)	58	12,3 (b/d)	53
<b>Wynik w skali EBDASI po wykluczeniu okna wizyt</b>					
EASE (NICE 2023)	3 mies.	15,1 (b/d)	86	17,0 (b/d)	89
EASE (ab. konf. Murell 2023, ██████████)	24 mies.	15,1 (b/d)*	██████	14,9 (b/d)**	██████

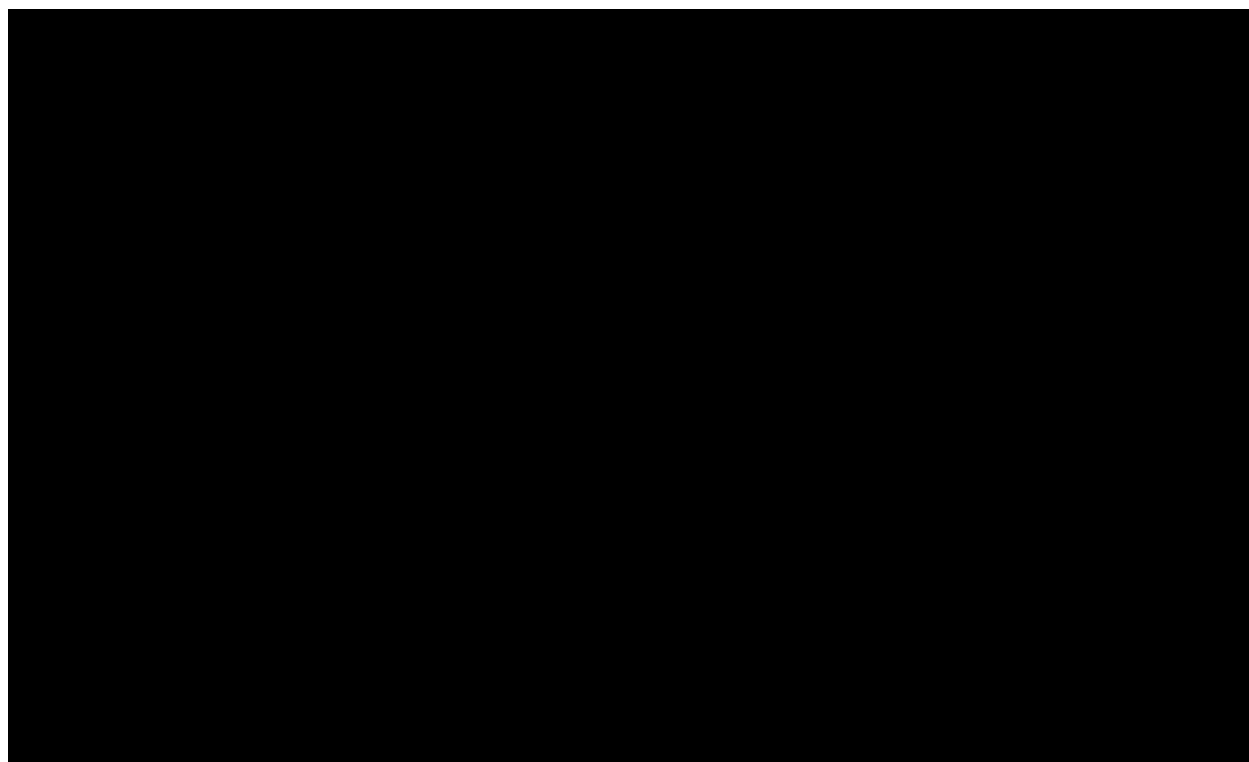
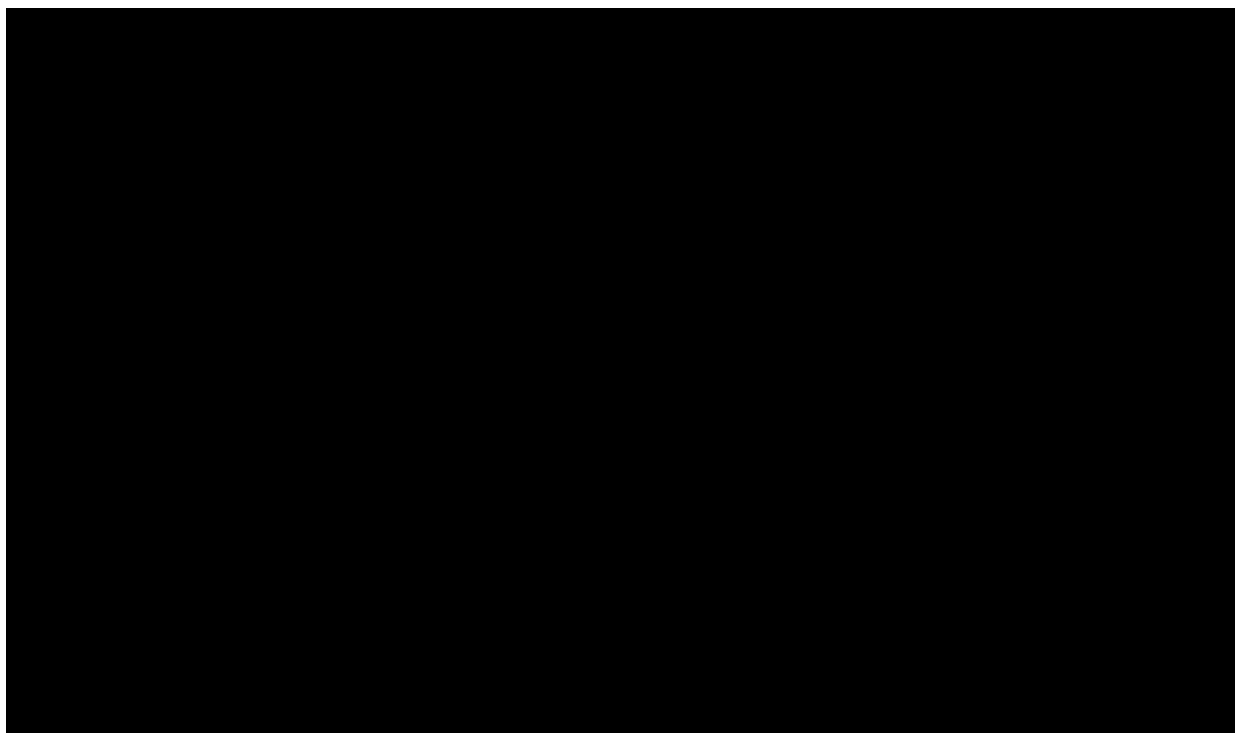
Skala EBDASI – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.

\* dane z ab. konf. Murell 2023

**Tabela 29.**  
**Zmiana wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
<b>Zmiana wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych z uwzględnieniem okna wizyt</b>					
EASE (NICE 2023)	3 mies.	-1,0 (5,79)	73	0,4 (5,85)	70
	12 mies.	-0,5 (6,20)	58	-0,9 (7,17)	53
<b>Zmiana wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych po wykluczeniu okna wizyt</b>					
EASE (NICE 2023)	3 mies.	-0,7 (5,63)	86	0,9 (6,12)	89
	12 mies.	-1,0 (6,39)	67	-0,9 (6,27)	73

Skala EBDASI – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.



#### 4.2.4. Zmiana w nasileniu świądu względem wartości początkowych – faza przedłużona

Zmianę w nasileniu świądu względem wartości początkowych oceniano w skali:

- Itch Man u chorych w wieku  $\geq 4$  – 13 lat oraz
- Leuven Itch u chorych w wieku  $\geq 14$  lat.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

##### Chorzy w wieku $\geq 4$ – 13 lat

Zmianę w nasileniu świądu względem wartości początkowych raportowano również w fazie przedłużonej badania u chorych w wieku  $\geq 4$  – 13 lat. W 3. mies. fazy przedłużonej badania obserwowane wyniki wskazują na niewielki wzrost nasilenia świądu względem wartości początkowych w grupie stosującej interwencję badaną od początku badania oraz na brak zmian w nasileniu świądu względem wartości początkowych w grupie żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30.**

**Zmiana w nasileniu świądu w skali Itch Man względem wartości początkowych – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana w nasileniu świądu w skali Itch Man względem wartości początkowych					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	3 mies.	0,3 (1,13)	31	0,0 (1,03)	36

Skala Itch Man – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.

##### Chorzy w wieku $\geq 14$ lat

Zmianę w nasileniu świądu w 3. mies. fazy przedłużonej badania względem wartości początkowych u chorych w wieku  $\geq 14$  lat również przedstawiono w sześciu domenach skali Leuven Itch.

W 3. miesiącu fazy przedłużonej w grupie, która zmieniła leczenie z żelu kontrolnego na Oleogel-S10+CCM raportowano znaczną redukcję czasu trwania świądu oraz niepokoju



spowodowanego występowaniem świądu. W obu grupach obserwowano także dalszą redukcję obszaru ciała zajętego świądem.

Ponadto raportowano dalszą redukcję nasilenia świądu w grupie Oleogel-S10+CCM oraz niewielki wzrost w grupie żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM.

W przypadku nasilenia i następstw świądu oraz niepokoju związanego ze świądem w grupie stosującej Oleogel-S10+CCM zaobserwowano niewielki wzrost wartości względem fazy podstawowej badania.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31.**  
**Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch względem wartości początkowych – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (95% CI)	N*	Średnia (95% CI)	N**
<b>Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch - częstość</b>					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	3 mies.	6,25 (b/d)	b/d	1,92 (b/d)	b/d
<b>Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch – czas trwania</b>					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	3 mies.	-0,98 (b/d)	b/d	-8,33 (b/d)	b/d
<b>Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch - nasilenie</b>					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	3 mies.	1,99 (b/d)	b/d	0,60 (b/d)	b/d
<b>Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch – następstwa</b>					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	3 mies.	1,47 (b/d)	b/d	0,28 (b/d)	b/d
<b>Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch - niepokój</b>					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	3 mies.	0,14 (b/d)	b/d	-2,46 (b/d)	b/d
<b>Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch – obszar ciała</b>					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	3 mies.	-0,72 (b/d)	b/d	-1,92 (b/d)	b/d

Skala Leuven Itch – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

\*N=32-36

\*\*N=24-26

## 4.2.5. Zmiana w odczuwaniu bólu podstawowego – faza przedłużona

Odczuwanie bólu podstawowego raportowano również w 3 mies. fazy przedłużonej badania EASE.

Wyniki przedstawiono poniżej.

### Chorzy w wieku $\geq 4$ lat

W 3. mies. fazy przedłużonej obserwowane wyniki wskazują na niewielki wzrost odczuwania bólu w porównaniu do wyników uzyskanych w fazie podstawowej badania w obu badanych grupach.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 32.**  
Zmiana odczuwania bólu podstawowego w skali Wong-Baker FACES® względem wartości początkowych – faza przedłużona

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana odczuwania bólu podstawowego					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	3 mies.	0,3 (2,41)	67	0,4 (2,38)	62

Skala Wong Baker FACES® – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

### Chorzy w wieku $< 4$ lat

W 3. mies. fazy przedłużonej obserwowane wyniki wskazują na redukcję odczuwania bólu podstawowego w grupie Oleogel-S10+CCM i niewielki wzrost odczuwania bólu podstawowego w grupie żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM w porównaniu do wyników uzyskanych w fazie podstawowej badania w obu badanych grupach.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 33.**

**Zmiana odczuwania bólu podstawowego w skali FLACC względem wartości początkowych – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
<b>Zmiana odczuwania bólu podstawowego</b>					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	3 mies.	-1,0 (1,67)	6	1,0 (2,19)	6

Skala FLACC – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

#### **4.2.6. Zmiana w odczuwaniu bólu podczas zmiany opatrunku – faza przedłużona**

Odczuwanie bólu podczas zmiany opatrunku raportowano również w 3 mies. fazy przedłużonej badania *EASE*.

Wyniki przedstawiono poniżej.

##### **Chorzy w wieku ≥4 lat**

W 3. mies. fazy przedłużonej obserwowane wyniki wskazują na utrzymanie się efektu na podobnym poziomie do wyników uzyskanych w fazie podstawowej badania w obu badanych grupach.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34.**

**Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku w skali Wong-Baker FACES® względem wartości początkowych – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
<b>Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku</b>					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	3 mies.	0,2 (2,48)	66	0,2 (2,74)	63

Skala Wong Baker FACES® – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

### **Chorzy w wieku < 4 lat**

W 3. mies. fazy przedłużonej badania obserwowane wyniki wskazują na utrzymanie efektu w grupie stosującej Oleogel-S10+CCM osiągniętego w fazie podstawowej badania oraz na wzrost odczuwania bólu w grupie żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM .

Warto dodać, że zgodnie z opinią EMA nie można sformułować jednoznacznych wniosków dotyczących zmiany odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku w skali FLACC. Odnotowano pewną początkową poprawę w zakresie zmiany odczuwania bólu, jednak nie utrzymała się ona do 90. dnia fazy podwójnie zaślepionej. Pewna poprawa nastąpiła ponownie w 90. dniu, ale wyniki nie były znaczące [EMA EPAR 2022].

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35.**

#### **Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku w skali FLACC względem wartości początkowych – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku					
EASE (NICE 2023)	3 mies.	-0,5 (2,51)	6	2,83 (3,43)	6

Skala FLACC – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

### **4.2.7. Zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele względem wartości początkowych w skali BSAP – faza przedłużona**

W okresie przedłużonym badania EASE analizowano również zmianę wyniku BSAP względem wartości początkowych. Po wykluczeniu okna wizyt w grupie stosującej Oleogel-S10+CCM od początku badania zaobserwowano dalsze zmniejszanie się wyniku względem wartości początkowych w skali BSAP aż do 12. miesiąca fazy przedłużonej badania. [REDACTED]

[REDACTED] W grupie stosującej żel kontrolny w fazie zaślepionej badania po podaniu Oleogel-S10+CCM zaobserwowano wzrost wyniku w skali BSAP w 3. mies. badania, a następnie gwałtowne zmniejszenie się wyniku aż do 12. mies. fazy przedłużonej badania. [REDACTED]

Zaobserwowane zmiany względem wartości początkowych świadczą o długotrwałej skuteczności stosowanej interwencji.

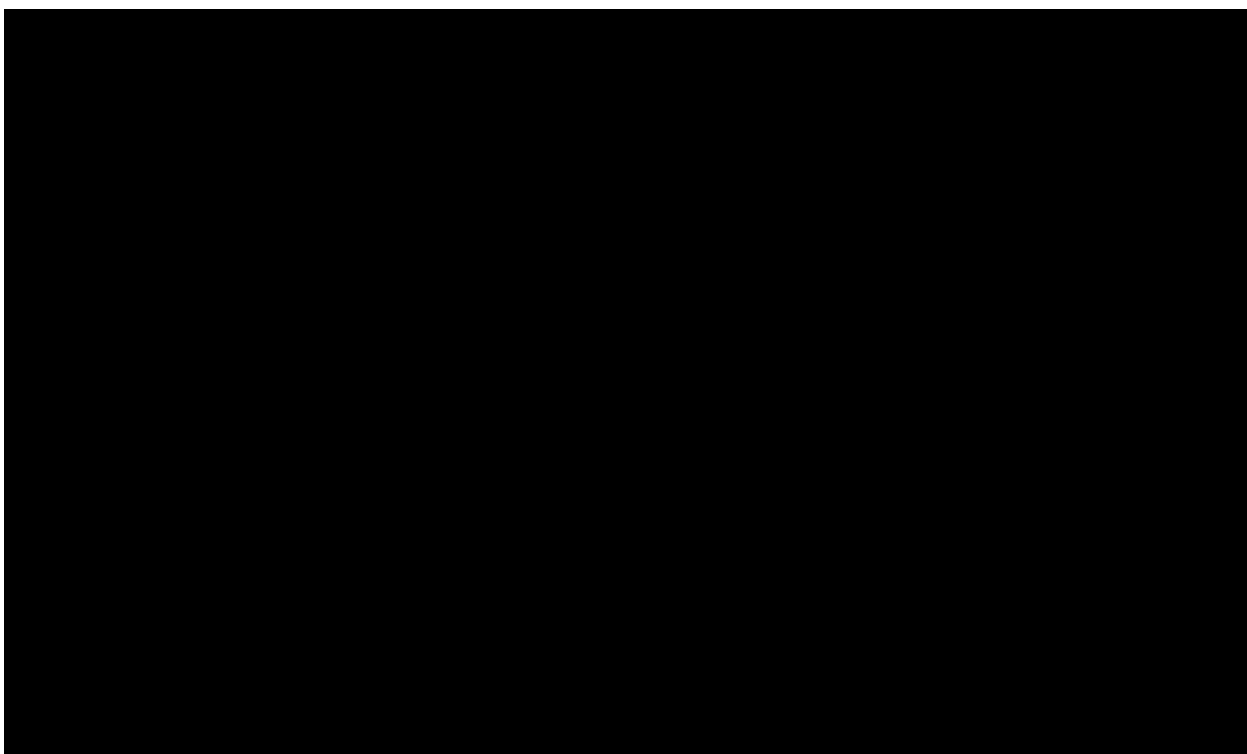
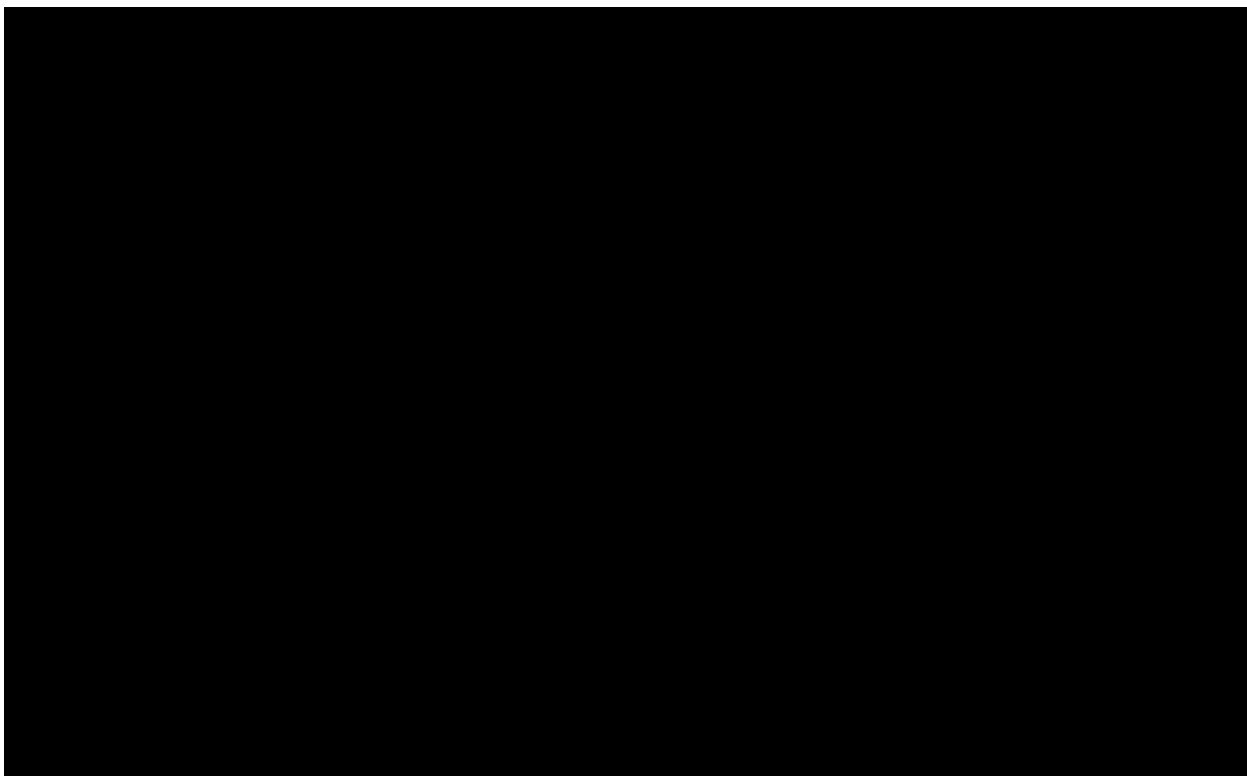
Dane przedstawiono w tabeli i na wykresach poniżej.

**Tabela 36.**  
**Wynik w skali BSAP – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (95% CI) [%]	N	Średnia (95% CI) [%]	N
<b>Wynik w skali BSAP po wykluczeniu okna wizyt</b>					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	3 mies.	6,7 (b/d)	85	9,2 (b/d)	87
	12 mies.	5,7 (b/d)	67	5,8 (b/d)	73
<i>EASE (ab. konf. Murell 2023)</i>	24 mies.	6,1 (b/d)**	■	5,2 (b/d)*	■
<b>Wynik w skali BSAP z uwzględnieniem okna wizyt</b>					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	3 mies.	6,8 (b/d)	72	9,4 (b/d)	69
	12 mies.	5,6 (b/d)	58	5,8 (b/d)	53

Skala BSAP – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.

\*\* dane z ab. konf. Murell 2023



#### 4.2.8. Zmiana w jakości snu – faza przedłużona

Zmianę jakości snu u chorych w wieku  $\geq 14$  lat raportowano dla fazy przedłużonej badania EASE. Uzyskane wyniki w 3. mies. fazy przedłużonej badania świadczą o nieznacznej poprawie jakości snu u chorych stosujących interwencję badaną w fazie zaślepionej badania oraz o niewielkim pogorszeniu jakości snu w grupie żel kontrolny  $\rightarrow$  Oleogel-S10+CCM względem wartości raportowanych w fazie podstawowej badania.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37.**  
**Zmiana jakości snu względem wartości początkowych – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny $\rightarrow$ Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana jakości snu względem wartości początkowych					
EASE (NICE 2023)	3 mies.	-0,2 (2,40)	36	0,2 (2,42)	26

Skala Likerta – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

#### 4.2.9. Zadowolenie z leczenia – faza przedłużona

Zadowolenie z leczenia oceniano również w 3. miesiącu fazy przedłużonej badania za pomocą kwestionariusza TSQM. Średni wynik zadowolenia z leczenia w 3 mies. fazy przedłużonej w obu grupach był podobny.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 38.**  
**Zadowolenie z leczenia wg TSQM – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny $\rightarrow$ Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (SE)*	N	Średnia (SE)*	N
Zadowolenie z leczenia					
EASE (NICE 2023)	3 mies.	4,75 (0,2)	41	4,71 (0,2)	45

TSQM – im wyższy wynik, tym większe zadowolenie z leczenia

\*obliczone metodą najmniejszych kwadratów

#### 4.2.10. Ocena nasilenia objawów choroby i jakości życia – faza przedłużona

Dodatkowo w fazie przedłużonej badania *EASE* za pomocą skali IscorEB oceniano zmianę nasilenia objawów choroby w 12 [REDACTED] miesiącu fazy przedłużonej badania względem wartości początkowych.

Ponadto w fazie przedłużonej badania *EASE* za pomocą skali EQ-5D oceniano zmianę jakości życia chorych w 12 [REDACTED] miesiącu względem wartości początkowych.

W żadnej z grup nie zaobserwowano wyraźnych zmian w ocenie nasilenia choroby, ani jakości życia. Należy dodatkowo podkreślić, że wskaźnik IscorEB oraz skalę EQ-5D dodano do oceny w trakcie badania<sup>18</sup> w wyniku czego te punkty końcowe oceniano u niewielkiej liczby uczestników. Zgodnie z informacją zaprezentowaną w dokumencie *EMA EPAR 2023*, dodanie tych punktów końcowych do analizy nastąpiło ok. 2,5 roku po rozpoczęciu trwania badania, czego skutkiem jest fakt, że uzyskane wyniki nie są miarodajne.

Dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 39.**  
Zmiana nasilenia choroby oceniana za pomocą wskaźnika IscorEB względem wartości początkowych – faza przedłużona

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana nasilenia objawów choroby w skali IscorEB					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	12 mies.	-8,0 (30,06)	4	11,6 (30,13)	5

Skala IscorEB – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę [REDACTED]

<sup>18</sup> Instrumenty te dodano do protokołu w wersji 6.0



**Tabela 40.**

**Ocena jakości życia za pomocą skali EQ-5D VAS względem wartości początkowych – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana jakości życia w skali EQ-5D					
<i>EASE (NICE 2023)</i>	12 mies.	-6,7 (15,28)	3	7,5 (22,17)	4

Skala EQ-5D – redukcja wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę

---

## 5. Ocena bezpieczeństwa Oleogel-S10+CCM w porównaniu z żelem kontrolnym+CCM

Analizę bezpieczeństwa Oleogel-S10 w porównaniu z grupą kontrolną w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *EASE* (publikacja *Kern 2023*).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia związane z powikłaniem rany.

Wyniki przedstawiono dla populacji chorych ogółem. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w 90. dniu badania. Dodatkowo przedstawiono również wyniki bezpieczeństwa dla fazy przedłużonej badania, trwającej 24 mies. zawarte w abstrakcie konferencyjnym *Murell 2023* oraz w publikacji otrzymanej od Wnioskodawcy.

Podczas fazy przedłużonej badania wszyscy chorzy stosowali Oleogel-S10+CCM.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 5.1. Faza podwójnie zaślepienia badania

W podwójnie zaślepionej fazie podstawowej badania *EASE* trwającej 90 dni wyniki przedstawiono dla grupy stosującej Oleogel-S10+CCM oraz dla grupy stosującej żel kontrolny+CCM.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

---

### 5.1.1. Zgony

Podczas podwójnie zaślepionej fazy badania nie wystąpił żaden przypadek zgonu.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 41.**

#### Częstość występowania zgonów – faza podwójnie zaślepiiona

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	Zgon	0 (0,0)	128	0 (0,0)	126	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

### 5.1.2. Działania niepożądane

W badaniu *EASE* działania niepożądane w czasie 90 dni obserwacji wystąpiły u porównywalnego odsetka chorych w obu analizowanych grupach. Ciężkie działania niepożądane oraz ciężkie działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu wystąpiły w grupie badanej u 1 chorego, natomiast nie wystąpiły w grupie kontrolnej. Różnice te nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych – faza podwójnie zaślepiena**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
EASE (Kern 2023)	90 dni	Ogółem <sup>^</sup>	27 (24,8)	109	26 (22,8)	114	1,11 (0,60, 2,07)	0,02 (-0,09; 0,13)	NIE
		Ciężkie działania niepożądane <sup>^</sup>	1 (0,9)	109	0 (0,0)	114	7,74 (0,15; 390,25)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
		Ciężkie działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu <sup>^</sup>	1 (0,9)	109	0 (0,0)	114	7,74 (0,15; 390,25)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE

<sup>^</sup>U jednego chorego wystąpiło krwawienie z rany (prawdopodobnie było związane z leczeniem, ciężkie, o ciężkim nasileniu, doprowadziło do wycofania z badania); bakteryjne zakażenie rany (małe prawdopodobieństwo, że było związane z leczeniem, ciężkie, o ciężkim nasileniu, doprowadziło do wycofania badania)

---

### 5.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 90 dni obserwacji wystąpiły u podobnego odsetka chorych w grupie badanej (6,4%) i kontrolnej (5,3%). Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu wystąpiły w grupie badanej (1,8%), podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano takich przypadków. W żadnej z grup nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

W badaniu *EASE* wśród ciężkich AE w czasie 90 dni obserwacji w obydwu grupach najczęściej zgłaszano zakażenia i zarażenia pasożytnicze (3,7% w grupie badanej vs 4,4% w grupie kontrolnej). W grupie badanej częściej zgłaszano niedokrwistość niż w grupie kontrolnej (2,8% w grupie badanej vs 0,0% w grupie kontrolnej). Pozostałe SAE zgłaszano z częstością nie wyższą niż 0,9%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 43.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – faza podwójnie zaślepiena**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ogółem</b>									
EASE (Kern 2023)	90 dni	Ciężkie AE	7 (6,4)	109	6 (5,3)	114	1,24 (0,40; 3,80)	0,01 (-0,05; 0,07)	NIE
		Ciężkie AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	2 (1,8)	109	0 (0,0)	114	7,81 (0,49; 125,70)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
EASE (Kern 2023)	90 dni	Ogółem	4 (3,7)	109	5 (4,4)	114	0,83 (0,22; 3,18)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
		Sepsa	1 (0,9)	109	2 (1,8)	114	0,52 (0,05; 5,80)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		Bakteryjne zakażenie rany	1 (0,9)	109	1 (0,9)	114	1,05 (0,06; 16,94)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
		Zakażenie związane z opatrunkiem (ang. <i>device related infection</i> )	1 (0,9)	109	0 (0,0)	114	7,74 (0,15; 390,25)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
		Zapalenie puc	1 (0,9)	109	0 (0,0)	114	7,74 (0,15; 390,25)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
		Róża	0 (0,0)	109	1 (0,9)	114	0,14 (0,00; 7,13)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	109	1 (0,9)	114	0,14 (0,00; 7,13)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
		Zakażenie rany	0 (0,0)	109	1 (0,9)	114	0,14 (0,00; 7,13)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
EASE (Kern 2023)	90 dni	Niedokrwistość	3 (2,8)	109	0 (0,0)	114	7,88 (0,81; 76,59)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</b>									
EASE (Kern 2023)	90 dni	Rak płaskonabłonkowy skóry	1 (0,9)	109	0 (0,0)	114	7,74 (0,15; 390,25)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>									
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	Krwimocz	1 (0,9)	109	0 (0,0)	114	7,74 (0,15; 390,25)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>									
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	0 (0,0)	109	1 (0,9)	114	0,14 (0,00; 7,13)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>									
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	Ogółem	1 (0,9)	109	1 (0,9)	114	1,05 (0,06; 16,94)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
		Krwotok z rany	1 (0,9)	109	0 (0,0)	114	7,74 (0,15; 390,25)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
		Złamanie kości udowej	0 (0,0)	109	1 (0,9)	114	0,14 (0,00; 7,13)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE

---

#### 5.1.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *EASE* zdarzenia niepożądane w czasie 90 dni obserwacji wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej (81,7%) i w grupie kontrolnej (80,7%). Większość zdarzeń niepożądanych była o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach (2,8% w grupie badanej vs 1,8% w grupie kontrolnej). Żadna z tych różnic między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu w czasie 90 dni obserwacji występowały częściej wśród chorych w grupie badanej (11,9% w grupie badanej vs 5,3% w grupie kontrolnej), różnica nie była jednak istotna statystycznie.

W badaniu *EASE* wśród AE w obu grupach w czasie 90 dni obserwacji najczęściej zgłaszano urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (63,3% w grupie badanej vs 57,9% w grupie kontrolnej), powikłanie rany (61,5% w grupie badanej vs 53,5% w grupie kontrolnej) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (33,9% w grupie badanej vs 31,6% w grupie kontrolnej). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

---



**Tabela 44.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – faza podwójnie zaślepiona**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Ogółem										
EASE (Kern 2023)	90 dni	AE ogółem	89 (81,7)	109	92 (80,7)	114	1,06 (0,54; 2,08)	0,01 (-0,09; 0,11)	NIE	
		AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu <sup>^</sup>	3 (2,8)	109	2 (1,8)	114	1,58 (0,26; 9,67)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE	
		AE o ciężkim stopniu nasilenia <sup>^ ^^</sup>	13 (11,9)	109	6 (5,3)	114	2,44 (0,89; 6,66)	0,07 (-0,01; 0,14)	NIE	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
EASE (Kern 2023)	90 dni	Ogółem	37 (33,9)	109	36 (31,6)	114	1,11 (0,64; 1,95)	0,02 (-0,10; 0,15)	NIE	
		Zakażenie rany	8 (7,3)	109	10 (8,8)	114	0,82 (0,31; 2,17)	-0,01 (-0,09; 0,06)	NIE	
		Powikłanie rany <sup>*,**</sup>	67 (61,5)	109	61 (53,5)	114	1,39 (0,81; 2,36)	0,08 (-0,05; 0,21)	NIE	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
EASE (Kern 2023)	90 dni	Ogółem	8 (7,3)	109	6 (5,3)	114	1,43 (0,48; 4,25)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE	
		Niedokrwistość	8 (7,3)	109	4 (3,5)	114	2,18 (0,64; 7,45)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
EASE (Kern 2023)	90 dni	Ogółem	11 (10,1)	109	15 (13,2)	114	0,74 (0,32; 1,69)	-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE	
		Świąd	8 (7,3)	109	6 (5,3)	114	1,43 (0,48; 4,25)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
	90 dni	Ogółem	21 (19,3)	109	25 (21,9)	114	0,85 (0,44; 1,63)	-0,03 (-0,13; 0,08)	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>EASE (Kern 2023)</i>		Gorączka	9 (8,3)	109	15 (13,2)	114	0,59 (0,25; 1,42)	-0,05 (-0,13; 0,03)	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>									
<i>EASE (Kern 2023)</i>	90 dni	Ogółem	69 (63,3)	109	66 (57,9)	114	1,25 (0,73; 2,15)	0,05 (-0,07; 0,18)	NIE

<sup>^</sup>U jednego chorego wystąpiło krwawienie z rany (prawdopodobnie było związane z leczeniem, ciężkie, o ciężkim nasileniu, doprowadziło do wycofania z badania); bakteryjne zakażenie rany (małe prawdopodobieństwo, że było związane z leczeniem, ciężkie, o ciężkim nasileniu, doprowadziło do wycofania badania)

<sup>^^</sup>26 (4,6%) spośród 561 zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w czasie okresu zaślepionego badania zostało sklasyfikowanych jako o ciężkim nasileniu

\*Odnosi się do dowolnego AE z preferowanym terminem lub określeniem niskiego poziomu powikłania rany; istnieją inne zdarzenia niepożądane związane z ranami (np. krwotok lub wydzielina z rany), podkategorie terminu są specyficzne dla badania *EASE*

\*\*Obejmuje zmiany w wielkości rany i ponowne otwarcie rany

---

#### **5.1.4.1. Zdarzenia niepożądane związane z powikłaniem rany**

W badaniu *EASE* zdarzenia niepożądane zaistniały podczas leczenia (TEAE) związane z powikłaniem rany ogółem w czasie 90 dni obserwacji zgłoszono u większego odsetka chorych w grupie badanej (61,5%) niż w grupie kontrolnej (53,5%), różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

U większego odsetka chorych w grupie kontrolnej niż w grupie badanej wystąpiło zwiększenie rozmiaru rany w porównaniu z wartością początkową (29,4% w grupie badanej vs 32,5% w grupie kontrolnej), natomiast ponowne otwarcie rany raportowano częściej w grupie badanej (28,4% w grupie badanej vs 17,5% w grupie kontrolnej), podobnie jak powiększenie rozmiaru rany w porównaniu do poprzedniej wizyty (11,0% w grupie badanej vs 6,1% w grupie kontrolnej), Natomiast w grupie kontrolnej u większego odsetka niż w grupie badanej występowały urazy rany (0,9% w grupie badanej vs 3,5% w grupie kontrolnej), Różnice między grupami dla raportowanych TEAE nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 45.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z powikłaniem rany – faza podwójnie zaślepiena**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny+CCM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
EASE (Kern 2023)	90 dni	TEAE ogółem dla terminu 'powikłanie rany'*	67 (61,5)	109	61 (53,5)	114	1,39 (0,81; 2,36)	0,08 (-0,05; 0,21)	NIE
		Zwiększenie rozmiaru rany w porównaniu z wartością początkową	32 (29,4)	109	37 (32,5)	114	0,86 (0,49; 1,53)	-0,03 (-0,15; 0,09)	NIE
		Ponowne otwarcie rany**	31 (28,4)	109	20 (17,5)	114	1,87 (0,99; 3,53)	0,11 (-0,001; 0,22)	NIE
		Powiększenie rozmiaru rany w porównaniu do poprzedniej wizyty	12 (11,0)	109	7 (6,1)	114	1,89 (0,72; 5,00)	0,05 (-0,02; 0,12)	NIE
		Inne TEAE	4 (3,7)	109	3 (2,6)	114	1,41 (0,31; 6,45)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
		Uraz rany	1 (0,9)	109	4 (3,5)	114	0,25 (0,03; 2,31)	-0,03 (-0,06; 0,01)	NIE
		Pogorszenie stanu rany w porównaniu z wartością początkową	0 (0,0)	109	1 (0,9)	114	0,14 (0,00; 7,13)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE

\*Odnosi się do wszelkich TEAE zaliczonych do terminu "powikłanie rany" zarówno określeń preferowanych jak i określeń niższego poziomu; istnieją inne TEAE obejmujące rany (np. krwotok z rany), określane innymi terminami preferowanymi lub terminami niższego poziomu

---

\*\* Ponowne otwarcie rany raportowane w ramach AE nie było oparte na ocenie klinicznej badacza, pochodziło z raportów chorych o nowych zmianach w docelowym obszarze rany, niezależnie od przyczyny (np. miejscowy uraz), etiologii (rzeczywiste ponowne otwarcie wcześniejszej rany w porównaniu z wystąpieniem nowego pęcherza i rany EB o częściowej grubości w miejscu poprzedniej rany docelowej) lub dokładnych raportów czasowych, TEAE zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie od pierwszej oceny do 4 tygodni po ostatniej ocenie i niekoniecznie miały związek przyczynowy ze stosowaniem badanego leku.

---

## 5.2. Faza przedłużona badania

W otwartej fazie przedłużonej badania *EASE* trwającej 24 miesiące wszyscy chorzy otrzymywali Oleogel-S10+CCM. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono w grupie przyjmującej Oleogel-S10+CCM od początku badania oraz w grupie, która w fazie podstawowej badania otrzymywała żel kontrolny a następnie kontynuowała terapię z zastosowaniem Oleogel-S10+CCM.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 5.2.1. Zgony

W fazie przedłużonej badania ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 7 chorych w grupie Oleogel-S10+CCM oraz u 2 chorych w grupie żel kontrolny→Oleogel-S10+CCM, przy czym jeden dodatkowy zgon w tej grupie nastąpił >30 dni po ostatnim zastosowaniu badanego leku. Jako że nie był zaklasyfikowany jako spowodowany zdarzeniem w trakcie leczenia, nie ujęto go w poniższej tabeli.

W dokumencie EMA EPAR 2023 wskazano na wystąpienie ogółem 9 zgonów. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z badanym leczeniem. Wszystkie uznano za wynikające z przebiegu choroby.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 46.**  
**Częstość występowania zgonów spowodowanych ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny→Oleogel-S10+CCM	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Zgony z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych	7 (7,0)	100	1 (1,0)	105

## 5.2.2. Działania niepożądane

W czasie 24 mies. obserwacji fazy przedłużonej działania niepożądane ogółem wystąpiły łącznie u 25 (12,2%) chorych, ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 1,0% chorych w obu grupach i zaliczono do nich wysypkę oraz zakażenie rany. Działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu wystąpiły u 2,9% chorych w grupie żel kontrolny→Oleogel-S10+CCM i należały do nich: ból w miejscu stosowania, zakażenie rany gronkowcem i wysypka.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 47.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych ogółem – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny→Oleogel-S10+CCM	
			n (%)	N	n (%)	N
EASE (EMA EPAR 2023)	24 mies.	Ogółem	8 (8,0)	100	17 (16,2)	105
		Ciężkie działania niepożądane	1 (1,0)	100	1 (1,0)	105
		Działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0 (0,0)	100	3 (2,9)*	105
		Ciężkie działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0 (0,0)	100	1 (1,0)	105

\*w tym ból w miejscu stosowania, zakażenie rany gronkowcem i wysypka

## 5.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

U 50 chorych (24,4%) w fazie przedłużonej badania wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane, a ciężkie AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu wystąpiły łącznie u 12 (5,9%) chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 48.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – faza przedłużona**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny→Oleogel-S10+CCM	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Ogółem</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ciężkie AE	26 (26,0)	100	24 (22,9)	105
		Ciężkie AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	9 (9,0)	100	3 (2,9)	105

### 5.2.4. Zdarzenia niepożądane

W abstrakcie konferencyjnym *Murell 2023* podano informację, że zdarzenia niepożądane w czasie 24. mies. wystąpiły u 77,1% wszystkich chorych biorących udział w fazie przedłużonej badania. W czasie 24. miesięcy obserwacji wśród AE najczęściej zgłaszano, analogicznie jak podczas fazy podstawowej badania: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Dane te są spójne z tymi przedstawionymi w *EMA EPAR 2023*, gdzie wskazano, że do 1 lipca 2022 roku zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 158 (77,1%) z 205 chorych. Wskazano na dokładniejsze dane dotyczące najczęściej raportowanych (u co najmniej 5% chorych) zdarzeń niepożądanych. Do zdarzeń tych zaliczono powikłania rannym anemię, zakażenie rany, zakażenie rany gronkowcem, gorączkę, stenozę przełyku, bakteryjne zakażenie rany, świąd oraz zaburzenia przełykania. Podkreślono przy tym, że zdarzenia te są spójne z tymi jakie występują w przebiegu choroby.

Z kolei w poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 24 miesięcy trwania fazy przedłużonej badania, w podziale na chorych zgodnie z ich pierwotnym przydziałem do grupy badanej i kontrolnej.



**Tabela 49.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – faza przedłużona**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Ogółem</b>						
EASE (EMA EPAR 2023)	24 mies.	AE ogółem	77 (77,0)	100	81 (77,1)	105
		AE ogółem dla terminu 'powikłanie rany'*	38 (38,0)	100	46 (43,8)	105
		AE prowadzące do przerwania stosowania leku**	9 (9,0)	100	7 (6,7)	105
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
EASE (EMA EPAR 2023)	24 mies.	Ogółem	36 (36,0)	100	44 (41,9)	105
		Zakażenie rany gronkowcem	9 (9,0)	100	12 (11,4)	105
		Zakażenie rany	6 (6,0)	100	15 (14,3)	105
		Zakażenie bakteryjne rany	7 (7,0)	100	9 (8,6)	105
		Zakażenie skóry	3 (3,0)	100	4 (3,8)	105
		Zapalenie nosogardzieli	3 (3,0)	100	1 (1,0)	105
		Zapalenie ucha zewnętrznego	2 (2,0)	100	2 (1,9)	105
		Grypa	1 (1,0)	100	4 (3,8)	105
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (2,0)	100	3 (2,9)	105
		Zapalenie spojówek	3 (3,0)	100	1 (1,0)	105
		Zapalenie płuc	3 (3,0)	100	1 (1,0)	105
		Zakażenie rany bakteriami z gatunku <i>Pseudomonas</i>	3 (3,0)	100	1 (1,0)	105
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
EASE (EMA EPAR 2023)	24 mies.	Ogółem	16 (16,0)	100	24 (22,9)	105
		Niedokrwistość	16 (16,0)	100	21 (20,0)	105
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>						
EASE (EMA EPAR 2023)	24 mies.	Ogółem	11 (11,0)	100	14 (13,3)	105
		Hipoalbuminemia	5 (5,0)	100	5 (4,8)	105
		Niedobór witaminy D	4 (4,0)	100	6 (5,7)	105
		Niedożywienie	2 (2,0)	100	3 (2,9)	105
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>						
EASE (EMA EPAR 2023)	24 mies.	Ogółem	10 (10,0)	100	7 (6,7)	105
		Wrzodzące zapalenie rogówki	3 (3,0)	100	2 (1,9)	105

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ogółem	22 (22,0)	100	29 (27,6)	105
		Zwężenie przełyku	8 (8,0)	100	11 (10,5)	105
		Biegunka	3 (3,0)	100	6 (5,7)	105
		Dysfagia	6 (6,0)	100	7 (6,7)	105
		Ból zęba	4 (4,0)	100	1 (1,0)	105
		Wymioty	3 (3,0)	100	2 (1,9)	105
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ogółem	4 (4,0)	100	2 (1,9)	105
		Nieprawidłowa czynność wątroby	3 (3,0)	100	2 (1,9)	105
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ogółem	11 (11,0)	100	20 (19,0)	105
		Świąd	5 (5,0)	100	9 (8,6)	105
		Pęcherz	0 (0,0)	100	4 (3,8)	105
<b>Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ogółem	4 (4,0)	100	4 (3,8)	105
		Syndaktylia	2 (2,0)	100	2 (1,9)	105
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ogółem	17 (17,0)	100	16 (15,2)	105
		Gorączka	10 (10,0)	100	10 (9,5)	105
		Astenia	2 (2,0)	100	2 (1,9)	105
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ogółem	45 (45,0)	100	51 (48,6)	105
		Powikłania rany	38 (38,0)	100	46 (43,8)	105
		Wydzielina z rany	2 (2,0)	100	2 (1,9)	105

\*zgodnie z zaleceniami FDA w protokole badania *EASE* określono, że pogorszenie stanu rany, zwiększenie rozmiaru rany, ponowne otwarcie rany i zakażenie rany należy zgłaszać jako zdarzenia niepożądane w odniesieniu zarówno do ran docelowych, jak i pozostałych. Większość z tych ran nie była oceniona przez badacza jako związana z leczeniem, ponieważ w podgrupach DEB i JEB zmian wielkości rany oraz ponownego otwarcia wcześniej zamkniętych ran spodziewano się z wizyty na wizytę.

\*\*w tym 3 działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu

---

## 5.2.5. Uzupełniające dane o bezpieczeństwie – EMA EPAR 2023

W poniższych podrozdziałach przedstawiono uzupełniająco dane zaprezentowane w dokumencie EMA EPAR 2023, w którym ujęte zostały dane po zamknięciu bazy danych 1 lipca 2022 roku. Zgodnie z opinią CHMP sformułowaną w tym dokumencie, w porównaniu do danych o bezpieczeństwie poddanych ocenie na etapie rejestracji analizowanej interwencji (dane zgromadzone do 21 kwietnia 2021 roku) nie odnotowano zauważalnych zmian w zakresie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w okresie do ostatecznego zamknięcia bazy danych.

### 5.2.5.1. Zdarzenia niepożądane związane z powikłaniem rany

Zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumencie *EMA EPAR 2023* częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powikłaniami rany w okresie przedłużonym badania wynosiła 41,0% (84/205 chorych, 107 zdarzeń). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powikłaniami rany była niższa w okresie przedłużonym w porównaniu z odsetkiem chorych, u których to zdarzenie odnotowano w okresie podwójnie zaślepionym (67/109 chorych, 61,5%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 50.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powikłaniem rany – faza przedłużona**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Ogółem</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	TEAE ogółem dla terminu 'powikłanie rany'*	38 (38,0)	100	46 (43,8)	105
		Zwiększenie rozmiaru rany w porównaniu z wartością początkową	12 (12,0)	100	17 (16,2)	105
		Ponowne otwarcie rany	19 (19,0)	100	21 (20,0)	105
		Powiększenie rozmiaru rany w porównaniu do poprzedniej wizyty	3 (3,0)	100	9 (8,6)	105
		Inne TEAE	5 (5,0)	100	8 (7,6)	105
		Uraz rany	0 (0,0)	100	1 (1,0)	105
		Pogorszenie stanu rany w porównaniu z wartością początkową	2 (2,0)	100	2 (1,9)	105

### 5.2.5.2. Zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością

Zgodnie z danymi przedstawionymi opisowo w dokumencie *EMA EPAR 2023* objawy nadwrażliwości zgłaszano u uczestników stosujących Oleogel-S10 w badaniu *EASE* (faza podwójnie zaślepiona i otwartej kontynuacji badania) łącznie u 12 z 233 chorych (5,4%).

Dwunastu uczestników stosujących Oleogel-S10 doświadczyło łącznie 16 zdarzeń niepożądanych, które zakodowano jako objawy nadwrażliwości. Były to takie zdarzenia jak reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość, egzema, kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wysypka, zapalenie skóry, pokrzywka, kaszel alergiczny i skurcz oskrzeli. Wszystkie z wyjątkiem 2 z 16 zdarzeń były stopnia 1 lub 2 pod względem nasilenia. Pozostałe 2 zdarzenia były stopnia 3 (wysypka, reakcja anafilaktyczna). Jedno zdarzenie (wysypka stopnia 3) zostało sklasyfikowane jako poważne; było to również jedyne zdarzenie związane z nadwrażliwością, które doprowadziło do przerwania badania. Łącznie 4 zdarzenia niepożądane zostały uznane przez badacza za prawdopodobnie/możliwe związane z produktem Oleogel-S10. Zdarzenia te obejmowały pokrzywkę (1 chory), wysypkę (2 chorych) i egzemę (1 chory).

### 5.2.5.3. Zdarzenia niepożądane związane z krwotokami

Zgodnie z danymi przedstawionymi opisowo w dokumencie *EMA EPAR 2023* zidentyfikowano łącznie 23 zdarzenia niepożądane u 15 chorych stosujących Oleogel-S10 zostały zakodowane zgodnie z terminami zawartymi w wąskim zakresie terminów krwotoku (z wyłączeniem terminów laboratoryjnych). Zdarzenia te obejmowały 5 przypadków krwawienia z nosa (3 chorych), 3 przypadki krwawienia z odbytu (3 chorych), 3 przypadki krwimocz (2 chorych), 3 przypadki krwawienia z rany (2 chorych), 2 przypadki krwimocz (2 chorych), 2 przypadki hematochezji (2 chorych), 1 zdarzenie związane z obecnością krwi w moczu (1 chory), 1 zdarzenie związane z krwotokiem z przewodu pokarmowego (1 chory), 1 zdarzenie związane z niedokrwistością spowodowaną utratą krwi (1 chory), 1 zdarzenie związane z hemoperitoneum (1 chory) i 1 zdarzenie związane z obfitym krwawieniem miesiączkowym (1 chory).

Wszystkie zdarzenia, z wyjątkiem 4 z 23, miały stopień nasilenia 1 lub 2, 2 zdarzenia miały stopień nasilenia 3 (krwotok z rany, krwiak otrzewnej), a 2 zdarzenia miały stopień nasilenia 4 (utrata krwi, niedokrwistość, krwotok z przewodu pokarmowego). Tylko 1 uczestnik wykazał zwiększenie stopnia nasilenia objawów – był to chory, u którego wystąpił krwotok z rany, początkowo miał zdarzenie stopnia 1, które pogorszyło się do stopnia 3.

Osiem zdarzeń zostało sklasyfikowanych jako ciężkie (2 krwotoki z odbytu [stopień 1, 2], krwotok z rany [stopień 3], krwimocz [stopień 2], utrata krwi niedokrwistość [stopień 4], krwotok z przewodu pokarmowego [stopień 4], krwiak otrzewnej [stopień 3] i krwimocz [stopień 2]), chociaż jedno ze zdarzeń (krwimocz) zostało zdeklasyfikowane jako nie ciężkie przy drugim wystąpieniu.

Spośród 23 zdarzeń niepożądanych, które zakodowano w wąskim standardowym SMQ terminów krwotoku (z wyłączeniem terminów laboratoryjnych), tylko 2 uznano za związane z badanym produktem (2 przypadki krwotoku z rany u tego samego uczestnika, z których jeden był ciężkim zdarzeniem niepożądany); było to również jedyne zdarzenie związane z krwawieniem, które doprowadziło do przerwania badania (w DBP). Było to również jedyne zdarzenie krwotoczne, którego intensywność pogorszyła się (ze stopnia 1 do stopnia 3). W dokumencie *EMA EPAR 2023* wskazano, że zdarzenie pogorszenia krwotoku z rany można wyjaśnić w kontekście przebiegu choroby.

#### **5.2.5.4. Zdarzenia niepożądane związane z niedokrwistością**

Zgodnie z danymi przedstawionymi opisowo w dokumencie *EMA EPAR 2023* główną hematologiczną chorobą współistniejącą u chorych z EB jest niedokrwistość. Niedokrwistość występuje od drugiego roku życia u większości chorych z RDEB i JEB. Podczas fazy zaślepionej badania EASE częstość występowania niedokrwistości (dowolnego stopnia) i ciężkiej niedokrwistości była wyższa w grupie Oleogel-S10 w porównaniu z grupą kontrolną (dowolny stopień: 7,3% vs. 3,5%; stopień 3: 4,6% vs. 0%). Po ostatecznym zamknięciu bazy danych analiza zdarzeń niepożądanych związanych z niedokrwistością wykazała, że 70 zdarzeń związanych z niedokrwistością (tj. niedokrwistość, niedokrwistość z niedoboru żelaza, dodatnia niedokrwistość hemolityczna Coombsa) zgłoszono u 45 chorych stosujących Oleogel-S10 podczas fazy podwójnie zaślepionej i otwartej kontynuacji leczenia. Obejmowały one 64 przypadki niedokrwistości u 42 uczestników, 4 przypadki niedokrwistości z niedoboru żelaza u 3 uczestników oraz 1 przypadek niedokrwistości związanej z utratą krwi i 1 przypadek dodatniej niedokrwistości hemolitycznej Coombsa u 1 uczestnika (u którego wystąpiło również kilka przypadków niedokrwistości).

Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z niedokrwistością zostały uznane za mało prawdopodobnie związane z badanym lekiem zarówno przez badacza, jak i lekarza prowadzącego.

Dziewiętnaście zdarzeń zidentyfikowanych u 12 chorych zostało sklasyfikowanych jako ciężkie. Większość chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z niedokrwistością, miało niski poziom hemoglobiny na początku badania i/lub niedokrwistość udokumentowaną w wywiadzie. Warto zauważyć, że większość zdarzeń niepożądanych związanych z niedokrwistością zgłoszonych u osób leczonych Oleogel-S10 wystąpiła u osób z Ameryki Południowej (45 osób zgłosiło niedokrwistość, z czego 29 było z Ameryki Południowej [64,4%]), gdzie niedokrwistość jest jednym z problemów zdrowia publicznego.

#### **5.2.5.5. Zdarzenie niepożądane związane z podaniem leku i reakcją w miejscu podania**

W dokumencie *EMA EPAR 2023* wskazano, że w fazie przedłużonej badania częstość występowania zdarzeń związanych z podaniem leku lub reakcją w miejscu podania wynosiła 2,0% w grupie stosującej Oleogel-S10 i 2,9% w grupie stosującej wcześniej żel kontrolny.

---

#### **5.2.5.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane i inne istotne zdarzenia niepożądane**

Zgodnie z informacją przedstawioną w EMA EPAR 2023 ogółem u 50 z 205 uczestników (24,4%) odnotowano łącznie 116 ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w czasie otwartego przedłużenia badania. Dwóch uczestników doświadczyło SAE uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. U 2 uczestników wystąpiły SAE (wysypka u 1 uczestnika i zakażenie rany u drugiego uczestnika), które zostały uznane za związane z Oleogel-S10. Wysypka była jedynym związanym z leczeniem SAE, które doprowadziło do zakończenia leczenia. U trzech uczestników wystąpiły SAE związane z rakiem płaskonabłonkowym (SCC), przy czym żaden przypadek nie został uznany przez badacza za związany z lekiem.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 51.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – faza przedłużona**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Oleogel-S10+CCM		Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Ogółem</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	SAE ogółem	26 (26,0)	100	24 (22,9)	105
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ogółem	13 (13,0)	100	9 (8,6)	105
		Wstrząs septyczny	2 (2,0)	100	1 (1,0)	105
		Zakażenie rany	1 (1,0)	100	2 (1,9)	105
		Zakażenie bakteryjne rany	2 (2,0)	100	0 (0,0)	105
		Zakażenie COVID-19	2 (2,0)	100	0 (0,0)	105
		Zapalenie płuc	1 (1,0)	100	1 (1,0)	105
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ogółem	4 (4,0)	100	6 (5,7)	105
		Niedokrwistość	4 (4,0)	100	6 (5,7)	105
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ogółem	3 (3,0)	100	0 (0,0)	105
		Rak płaskonabłonkowy skóry	3 (3,0)	100	0 (0,0)	105
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ogółem	2 (2,0)	100	3 (2,9)	105
		Odwodnienie	1 (1,0)	100	1 (1,0)	105
		Niedożywienie	1 (1,0)	100	2 (1,9)	105
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ogółem	2 (2,0)	100	0 (0,0)	105
		Pseudosyndaktylia	2 (2,0)	100	0 (0,0)	105
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>						
<i>EASE (EMA EPAR 2023)</i>	24 mies.	Ogółem	8 (8,0)	100	10 (9,5)	105
		Zwężenie przełyku	4 (4,0)	100	6 (5,7)	105
		Dysfagia	1 (1,0)	100	1 (1,0)	105
		Krwawienie z odbytu	0 (0,0)	100	2 (1,9)	105



## 6. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka oraz plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Filsuvez® opisano na podstawie danych pochodzących z dwóch dokumentów opublikowanych przez EMA:

- *EMA EPAR 2022*;
- *EMA RMP 2022*.

Opisy przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 6.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA

W dokumencie *EMA EPAR 2022* analizę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Filsuvez® dokonano na podstawie jednego badania 3 fazy dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa Oleogel-S10 u chorych z EB. Analizę oparto na badaniu 3 fazy – *EASE*, które poparto danymi z badań 2 fazy – *BEB-10*, *AHW-18-A* i *AHW-18-B*<sup>19</sup>. Badanie *EASE* było randomizowane, podwójnie zaślepione, zaślepiony okres obserwacji wynosił 90 dni, a otwarte przedłużenie badania 24 miesiące. W badaniu uczestniczyło 223 chorych z EB typu dystroficznego i łączącego. Ponadto badania, które zostały zawarte w zgłoszeniu produktu leczniczego Episalvan®<sup>20</sup> uwzględniono jako dane uzupełniające [*EMA EPAR 2022*].

Biorąc pod uwagę wyniki z badania *EASE*, ustalono wpływ skuteczności produktu leczniczego Filsuvez® na analizowaną populację. W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy – odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w 45. dniu badania był wyższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Wynik dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego w badaniu *EASE* – czasu do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w czasie 90 dni nie był istotny statystycznie, stąd zgodnie z określoną hierarchiczną

---

<sup>19</sup> W badaniach *AVH-18-A* i *AHV-18-B* udział brali zdrowi ochotnicy

<sup>20</sup> Produkt leczniczy zawierający wyciąg z kory brzozy, przeznaczony do stosowania w leczeniu ran powstałych na skutek oparzeń drugiego stopnia u dorosłych, produkt ten nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej, jednakże jak wskazano w *EMA EPAR 2022* posiada ten sam skład i stężenie substancji co analizowany Filsuvez® zatem badania dla niego przeprowadzone mogą stanowić dodatkowe źródło danych

---

strategią testowania, wyniki dla dodatkowych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych nie są potwierdzające [EMA EPAR 2022].

Eksperti kliniczni z AHEG (ang. *Ad-Hoc Expert Group*) oraz przedstawiciele chorych w większości uznali, że na podstawie przedstawionych danych stwierdzono umiarkowaną korzyść ze stosowania produktu leczniczego Filsuvez®. Eksperti kliniczni zwrócili jednak uwagę na skrócenie czasu oraz częstości zakładania opatrunków i zmniejszenie bólu związane ze stosowaniem Oleogel-S10. Przedstawione wyniki, mimo, że są ograniczone, uznano za mające znaczenie kliniczne dla chorych z EB i ich opiekunów [EMA EPAR 2022].

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Filsuvez® jest ogólnie dobry. Podczas badań klinicznych nie odnotowano ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem Oleogel-S10, odnotowano jedynie miejscowe, związane z raną zdarzenia niepożądane. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji, ze względu na sierocy status EB. Ponadto dostępne są bardzo ograniczone długoterminowe dane dotyczące przewlekłego leczenia. Potencjalne działanie proliferacyjne i/lub rakotwórcze Oleogel-S10 zostało wymienione jako ważne potencjalne ryzyko [EMA EPAR 2022].

Podsumowując, w przeprowadzonym badaniu klinicznym wykazano istotną skuteczność Oleogel-S10 w zakresie całkowitego zamknięcia rany docelowej EB w czasie 45 dni od rozpoczęcia leczenia. Poparcie skuteczności drugorzędowymi punktami końcowymi było ograniczone, jednak wykazanie istotności statystycznej drugorzędowych punktów końcowych nie jest ścisłym wymogiem regulacyjnym. Ponadto stwierdzono korzystny efekt ze stosowania produktu leczniczego Filsuvez® i nie zaobserwowano ogólnoustrojowych działań niepożądanych [EMA EPAR 2022].

**Biorąc pod uwagę skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa Oleogel-S10, stwierdzono, że stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania produktu leczniczego Filsuvez® jest pozytywny we wskazaniu: leczenie ran o częściowej grubości związanych z DEB i JEB u chorych w wieku  $\geq 6$  miesięcy.**

---

### **6.1.1. Opis planu zarządzania ryzykiem na podstawie dokumentu *EMA RMP 2022***

Na stronie internetowej EMA zidentyfikowano dokument opisujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Filsuvez® [EMA RMP 2022].

W dokumencie tym przedstawiono istotne zagrożenia związane ze stosowaniem Oleogel-S10 oraz informacje w jaki sposób możliwe jest ich zminimalizowanie. Dodatkowo zaproponowano sposób w jaki można uzyskać dodatkowe brakujące informacje dotyczące zagrożeń związanych ze stosowaniem Oleogel-S10 [EMA RMP 2022].

Wśród środków minimalizujących zagrożenia związane ze stosowaniem produktów leczniczych wymieniono:

- konkretne informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i porady dotyczące prawidłowego stosowania zamieszczone w dokumentach skierowanych do chorych (ulotka) oraz do pracowników ochrony zdrowia (ChPL);
- istotne wskazówki dotyczące opakowania leku;
- dopuszczalną wielkość opakowania, ilość leku w opakowaniu została tak dobrana, aby zapewnić prawidłowe podanie leku;
- status prawny leku, sposób w jaki lek jest dostarczany choremu (np. na receptę lub bez recepty) [EMA RMP 2022].

Ponadto informacje dotyczące działań niepożądanych są regularnie zbierane i analizowane w celu umożliwienia podjęcia natychmiastowego działania w sytuacji zaistnienia takiej potrzeby [EMA RMP 2022].

W dokumencie EMA wyróżniono:

- Zagrożenia istotne – wymagające podjęcia specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka związanego ze stosowaniem Oleogel-S10, aby mógł być podawany w bezpieczny sposób, w tym:
  - zagrożenia zidentyfikowane – zagrożenia, dla których istnieją wystarczające dowody na związek ze stosowaniem produktu leczniczego Filsuvez®;
  - zagrożenia potencjalne – zagrożenia, dla których związek ze stosowaniem produktu leczniczego Filsuvez® jest możliwy na podstawie dostępnych danych, ale nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny [EMA RMP 2022].

---

Ponadto w dokumencie EMA wyróżniono informacje w kontekście stosowania produktu leczniczego Filsuvez®, których obecnie brakuje i które powinny zostać zebrane (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku) [EMA RMP 2022].

Za istotne zagrożenie uznano reakcje alergiczne (reakcje nadwrażliwości)<sup>21</sup>. Najważniejsze istotne zagrożenia w kontekście danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Filsuvez® przedstawiono w poniższej tabeli.

---

<sup>21</sup> Zidentyfikowano u chorych z EB leczonych produktem leczniczym Episalvan®

---

**Tabela 52.**

**Zestawienie istotnych zagrożeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Filsuvez®**

Istotne zagrożenie	Dowody	Czynniki i grupa ryzyka	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
<p><b>Reakcje alergiczne (reakcje nadwrażliwości)</b></p>	<p>Objawy nadwrażliwości zaobserwowano u chorych w badaniu głównym <i>EASE</i>, oraz chorych w badaniach klinicznych produktu leczniczego Episalvan®.</p> <p>W badaniu <i>EASE</i> u jednego chorego wystąpiła wysypka skórna o ciężkim nasileniu w czasie 48 - 72 godzin po zastosowaniu Oleogel-S10, którą zaobserwowano również na nienaruszonej skórze wokół leczonych ran.</p> <p>Trzy zdarzenia niepożądane w badaniu <i>EASE</i> miały możliwy związek z badanym lekiem. Objawy obejmowały wysypkę i pokrzywkę. W badaniach wspomagających odnotowano reakcję alergiczną i nadwrażliwość.</p> <p>W literaturze opisano jeden przypadek kontaktowego zapalenia skóry (Meyerhoffert i Brasch, 2013), w którym u 51-letniego mężczyzny wystąpił swędzący rumień oraz grudki na dłoniach i twarzy 4 miesiące po rozpoczęciu stosowania kremu Imlan® Creme Pur (zawierającego ekstrakt z kory brzozy, olej jojoba i wodę). Potwierdzono, że 10% ekstrakt z kory brzozy w oleju jojoba powodował łagodne do umiarkowanych reakcje alergiczne, podczas gdy 100% olej jojoba nie powodował takich reakcji. Betulina jest głównym triterpenem w kremie Imlan® Creme Pur, podejrzewano więc, że jest ona istotnym alergenem w tym przypadku.</p>	<p>Chorzy z reakcjami nadwrażliwości na triterpeny brzożowe lub którąkolwiek z substancji pomocniczych o ciężkim nasileniu w wywiadzie</p>	<p>Rutynowe procedury minimalizacji ryzyka: W ChPL Filsuvez® zawarto informację o przeciwwskazaniach do stosowania produktu leczniczego Filsuvez®, ostrzeżenie i informację o środkach ostrożności podczas leczenia oraz informacje o zdarzeniach niepożądanych. Dodatkowo produkt leczniczy Filsuvez® wydawany jest jedynie z przepisu lekarza.</p>

---

Za istotne potencjalnie zagrożenie uznano:

- zakażenie rany;
- zachorowanie na raka płaskonabłonkowego lub inny nowotwór złośliwy skóry [EMA RMP 2022].

Najważniejsze istotne potencjalne zagrożenia w kontekście danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Filsuvez® przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 53.**

**Zestawienie istotnych potencjalnych zagrożeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Filsuvez®**

Istotne potencjalne zagrożenie	Dowody	Czynniki i grupa ryzyka	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
Zakażenie rany <sup>22</sup>	Zakażenie rany jest częstym powikłaniem każdego rodzaju rany, zwłaszcza ran oparzeniowych. Zakażenie rany wystąpiło podczas leczenia produktem leczniczym Episalvan®, jak również produktami porównawczymi. Na podstawie dostępnych danych nie jest jasne, czy produkt leczniczy Episalvan® zwiększa ryzyko zakażeń ran w porównaniu z innymi produktami leczniczymi. Zagrożenie to jest w trakcie obserwacji.	Chorzy z obniżoną odpornością mogą być bardziej podatni na zakażenia	Rutynowe procedury minimalizacji ryzyka: W ChPL Filsuvez® zawarto ostrzeżenie i informację o środkach ostrożności podczas leczenia oraz informacje o zdarzeniach niepożądanych. Dodatkowo produkt leczniczy Filsuvez® wydawany jest jedynie z przepisu lekarza.
Rak płaskonabłonkowy i inne nowotwory złośliwe skóry	W kluczowym badaniu łącznie czterech chorych doświadczyło raka kolczystokomórkowego skóry, jeden chory w okresie podwójnie zaślepionym i trzech chorych w fazie otwartej badania. Rany, w których zdiagnozowano raka skóry, nie były leczone Oleogel-S10 u dwóch z czterech chorych, pozostałe 2 przypadki wystąpiły u chorych z wysokim ryzykiem rozwoju raka kolczystokomórkowego, podobnie jak RDEB uogólniony ciężki i byli w wieku >45 lat. Wszystkie zdarzenia zostały ocenione przez badacza jako mało prawdopodobnie związane ze stosowaniem Oleogel-S10, podczas gdy podmiot odpowiedzialny ocenił 2 zdarzenia raka kolczystokomórkowego jako prawdopodobnie związane na podstawie związku czasowego. Wszystkie zdarzenia raka kolczystokomórkowego oceniono zgodnie z kryteriami ciężkości jako 3.	Chorzy z rakiem skóry w wywiadzie; chorzy z RDEB szczególnie o ciężkim nasileniu	Rutynowe procedury minimalizacji ryzyka: W ChPL Filsuvez® zawarto ostrzeżenie i informację o środkach ostrożności podczas leczenia. Dodatkowo produkt leczniczy Filsuvez® wydawany jest jedynie z przepisu lekarza.

<sup>22</sup> Zidentyfikowano u chorych z EB leczonych produktem leczniczym Episalvan®

Istotne potencjalne zagrożenie	Dowody	Czynniki i grupa ryzyka	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
	stopnia. Zdarzenia zostały zgłoszone jako wyleczone (n=2), wyleczone z następstwami (n=1) i trwające (n=1). Trzech z czterech chorych przerwało badanie z powodu raka kolczystokomórkowego.		



Najważniejsze brakujące informacje w kontekście danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Filsuvez® przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 54.**  
**Zestawienie brakujących danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Filsuvez®**

Brakująca informacja	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi stosowanymi miejscowo</p>	<p>Rutynowe procedury minimalizacji ryzyka: informację o braku danych dotyczących stosowania Oleogel-S10 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi miejscowo zamieszczono w ChPL Filsuvez® w rozdziale Interakcje.</p> <p>Dodatkowo produkt leczniczy Filsuvez® wydawany jest jedynie z przepisu lekarza.</p>
<p>Stosowanie u chorych z różnymi typami skóry pod względem pochodzenia etnicznego lub rodzaju skóry wg klasyfikacji Fitzpatricka<sup>23</sup></p>	<p>Produkt leczniczy Filsuvez® wydawany jest jedynie z przepisu lekarza.</p> <p>Stosowanie Oleogel-S10 u chorych z różnymi typami skóry zostanie ocenione w ramach obserwacyjnego badania opartego na rejestrze chorych z EB.</p>

<sup>23</sup>U chorych z ranami częściowej grubości leczonych produktem leczniczym Episalvan® oraz u chorych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka

---

## 7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Filsuvez® [ChPL Filsuvez®];
- FDA 2023;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

### 7.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 7.1.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Nadwrażliwość

U chorych leczonych produktem leczniczym Filsuvez® występowała nadwrażliwość. Jeśli wystąpią miejscowe lub ogólnoustrojowe oznaki i objawy nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Filsuvez® i rozpocząć odpowiednie leczenie.

##### Zakażenie rany

Żel jest jałowy. Jednak zakażenie rany jest ważnym i ciężkim powikłaniem, które może wystąpić podczas gojenia się rany. W przypadku zakażenia zaleca się przerwanie leczenia. Konieczne może być zastosowanie dodatkowego standardowego leku. Leczenie można ponownie rozpocząć po wyleczeniu zakażenia.

##### Rak płaskonabłonkowy i inne nowotwory skóry

Chorzy z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka mogą być narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego. Chociaż dotychczas nie występował wzrost ryzyka nowotworów złośliwych skóry związanych z produktem leczniczym Filsuvez®, nie można wykluczyć teoretycznego wzrostu ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych skóry związanych z użyciem produktu leczniczego Filsuvez®. W przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego lub innych nowotworów złośliwych skóry należy przerwać leczenie obszaru zajętego przez chorobę.

---

## Stosowanie w dominującej postaci dystroficznej pęcherzowego oddzielania się naskórka (DDEB) i w postaci granicznej pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB)

Ilość danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Filsuvez® u chorych z DDEB i JEB jest ograniczona. Stan zdrowia chorego należy oceniać w regularnych odstępach czasu, aby ocenić korzyść wynikającą z dalszego stosowania leczenia.

### Uczulenie na pyłki brzozy

Stosowanie produktu leczniczego Filsuvez® jest bezpieczne u osób uczulonych na pyłki brzozy, ponieważ alergeny te nie są obecne w produkcie leczniczym.

### Przypadkowy kontakt z oczami

W przypadku kontaktu produktu leczniczego Filsuvez® z oczami produkt należy usunąć z oczu za pomocą płukania.

### 7.1.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Filsuvez®.

**Tabela 55.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Filsuvez®**

	Produkt leczniczy Filsuvez® <sup>24</sup>	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ran	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Powikłanie rany	Bardzo często
	Świąd	Często

<sup>24</sup> W poniższej tabeli działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i preferowanym terminem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem

	Produkt leczniczy Filsuvez® <sup>24</sup>	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Stan zapalny skóry*, wysypka ze świądem*, plamica*	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania (np. ból w miejscu podania i świąd w miejscu podania)	Często
	Ból*	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Powikłanie rany*	Często
	Wydzielina z rany	Niezbyt często

\*Działania niepożądane obserwowane w badaniach z udziałem chorych z ranami oparzeniowymi stopnia IIa lub przeszczepami skóry o różnej grubości.

### 7.1.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Nadwrażliwość

Podczas badań klinicznych u chorych z EB obserwowano często przypadki podobne do reakcji nadwrażliwości. Te reakcje obejmują wysypkę, pokrzywkę i wyprysk, które były łagodne u 1,3% chorych i ciężkie u 0,4% chorych.

#### Reakcje w miejscu podania

Łagodne lub umiarkowane reakcje w miejscu podania występują często i obejmują ból w miejscu podania i świąd w miejscu podania.

#### Powikłanie rany

W badaniach z udziałem chorych z EB powikłanie ran obejmowało różne rodzaje powikłań miejscowych np. powiększenie rozmiaru rany, ponowne otwarcie rany i ból rany.

W badaniach u chorych z ranami oparzeniowymi lub przeszczepami skóry o różnej grubości powikłania ran obejmowały różne rodzaje powikłań miejscowych np. powikłania pozabiegowe, martwicę rany, wydzielinę z rany, zaburzenia procesu gojenia się lub stan zapalny rany.

#### Dzieci i młodzież

W badaniu zasadniczym 70% (n = 156) chorych objętych randomizacją miało poniżej 18 lat, przy medianie wieku wynoszącej 12 lat. Natomiast 8% (n = 17) chorych nie miało ukończonych 4 lat, a 2 chorych nie miało ukończonego 1 roku życia. Działania niepożądane obserwowane w całej populacji były podobne do działań obserwowanych w populacji dzieci i młodzieży.

---

### 7.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie *FDA 2023* w podrozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności wykazano reakcje nadwrażliwości. Informacje te są zbieżne z opisanymi szczegółowo w *ChPL Filsuvez®*. Jak wskazano, u chorych stosujących produkt leczniczy Filsuvez® raportowano miejscową nadwrażliwość i reakcje skórne, w tym pokrzywkę i zapalenie skóry [FDA 2023].

### 7.1.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Filsuvez®. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zdarzenia z kategorii: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zdarzenia z kategorii: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz problemy z produktem leczniczym (ang. *product issues*).

---

**Tabela 56.**

**Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych produktem leczniczym Filsuvez®**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
<b>Baza ADRReport (data zbierania danych: 03.12.2023 r.)</b>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2
<b>Baza WHO (data zbierania danych: 03.12.2023 r.)</b>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	7
Problemy z produktem leczniczym (ang. <i>product issues</i> )	3

---

## 8. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ograniczenia analizy:
  - w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych lub przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów. Należy podkreślić, że produkt leczniczy Filsuvez® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21.06.2022 r., a więc stosunkowo niedawno, dlatego też nie opublikowano jeszcze danych RWE;
  - w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono także opracowań wtórnych;

Należy zauważyć, że EB jest chorobą rzadką, dlatego liczba chorych jest stosunkowo niewielka. Częstość występowania EB w Unii Europejskiej szacuje się na mniej niż u 50 osób na 1 milion [EMA EPAR 2022]. Niska częstość występowania choroby sprawia, że przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych z dużą grupą chorych, które dostarczyłyby wysokiej jakości dowodów naukowych na skuteczność terapii jest utrudnione. W konsekwencji brakuje przeglądów systematycznych, które mogłyby dostarczyć dowodów na skuteczność metod leczenia EB.

- ograniczenia badania *EASE*:
    - część wyników z badania *EASE* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono m.in. dane pochodzące z dokumentów *EMA EPAR 2022*, *NICE 2023* czy z abstraktów konferencyjnych;
    - do badania *EASE* włączono jedynie 20 chorych z DDEB i 26 chorych z JEB oraz 17 chorych w wieku od 0 do 4 lat; w związku z tym niewielka liczebność próby dla tych podgrup implikuje ograniczoną możliwość wykazania istotności statystycznej dla porównań względem grupy kontrolnej. Równocześnie należy zaznaczyć, że EB należy do chorób rzadkich, a informacje na temat epidemiologii EB są mocno ograniczone, tym samym raportowanie występowania podtypów EB jest tym
-

niższe. Dodatkowo podtyp JEB jest najrzadszą postacią EB [Fine 2016, EMA EPAR 2022];

- w grupie kontrolnej zastosowano żel kontrolny o specjalnie opracowanej formule zawierający olej słonecznikowy, wosk pszczeli, żółty oraz wosk karnauba, jednak nie wpływał on na wyniki badania. Zastosowanie żelu z oleju słonecznikowego jako nośnika kontrolnego zapewnia chorym w ramieniu kontrolnym tłuściość produktu porównywalną do tej obserwowanej w przypadku kremów i maści powszechnie stosowanych przez chorych z EB. Ponieważ nie istnieje dobrze zdefiniowany standard postępowania dotyczący stosowania kremów lub maści, zastosowanie tego typu żelu kontrolnego umożliwiło porównanie z Oleogel-S10 ponieważ również produkt Filsuvez® jako główny nośnik zawiera olej słonecznikowy;
- w badaniu *EASE* nie przeprowadzono analiz w populacji ITT, jednak randomizacja oraz rozpoczęcie leczenia odbyły się tego samego dnia, co zminimalizowało ryzyko, że jakikolwiek zrandomizowany chory nie otrzyma leczenia. Dlatego też analiza FAS obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, a brak analizy w populacji ITT nie wpływał na wyniki;
- w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego oceniającego obciążenie ranami na ciele za pomocą skali EBDASI, wykorzystano jedynie komponent dot. skóry (oceniający aktywność i uszkodzenia w 12. miejscach na skórze), dlatego uznano go za najbardziej odpowiedni element pozwalający ocenić odpowiedź na leczenie u chorych z EB;
- wyniki dla pierwszego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego nie były istotne statystycznie, dlatego wyniki dla kolejnych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych nie są potwierdzające. W związku z tym nie można formalnie wykazać korzystnego działania interwencji badanej na zamknięcie rany docelowej w 90. dniu badania, częstość oraz nasilenie ciężkości zakażeń ran, całkowitego obciążenia ranami na ciele, występowania świądu, bólu oraz na jakość snu. Jednocześnie raportowane wyniki w większości liczbowo wskazywały na korzyść Oleogel-S10. Należy zaznaczyć, że podejście dotyczące hierarchicznego testowania punktów końcowych jest powszechnie stosowane w badaniach klinicznych, jednak w przypadku tak specyficznej jednostki chorobowej jaką jest EB ogranicza to możliwość wnioskowania w oparciu o wyniki analizy statystycznej. Biorąc pod uwagę te ograniczenia oraz specyfikę choroby tym bardziej zasadne jest zwrócenie szczególnej uwagi na wartość kliniczną analizowanej interwencji;



- ocena nasilenia objawów choroby oraz jakości życia mierzona za pomocą EQ-5D i IscorEB została uwzględniona jedynie w fazie przedłużonej badania, dlatego dane dla tego punktu końcowego są ograniczone i brakuje danych porównawczych. Jednak badanie obejmowało szereg punktów końcowych oceniających zamknięcie i obciążenie rany, które identyfikuje się jako kluczowe priorytety leczenia w EB, a także dodatkowe punkty końcowe zgłaszane przez chorych, które uwzględniały inne ważne aspekty EB, takie jak ból podstawowy i podczas zmiany opatrunku, świąd, jakość snu;
- w pierwotnej analizie wykorzystano metodę NRI (ang. *non-responder imputation*) imputacji brakujących danych. Ilość brakujących danych była większa w grupie kontrolnej niż w grupie leczonej Oleogel-S10, dlatego też nie była to analiza konserwatywna. W związku z tym za ważną uznano analizę punktu krytycznego oceniającą odporność na takie odchylenia. W zaplanowanej wcześniej analizie punktu krytycznego analiza MI (ang. *multiple imputation*) na oryginalnych danych dała wyniki na granicy istotności, a zmiana wyniku dla jednego chorego z grupy kontrolnej dała wartość p nieistotną statystycznie. W związku z wątpliwościami EMA przedstawiono dalsze informacje na temat ilości brakujących danych podczas wizyty w 45. dniu, argumentując, że ilość i przyczyny brakujących danych były podobne w obu grupach leczenia, co zostało potwierdzone przez EMA, jednakże istnieje ryzyko, wystąpienia MAR (ang. *missing at random*). Dodatkowo pojawiły się obawy, że w rzeczywistości jeden chory w grupie kontrolnej, u którego doszło do zamknięcia rany w dniu 52. badania, został potraktowany jako chory, u którego nie wystąpiła odpowiedź. Postępowanie w przypadku tego chorego nie zostało uzgodnione i zostało uznane za antykonserwatywne. Chorego należało uznać za odpowiadającego, a ze względu na wynik na granicy istotności statystycznej pojawiły się obawy, że traktowanie tego chorego jako odpowiadającego może przechylić wynik przy użyciu wstępnie zdefiniowanej metody analizy pierwotnej i sprawić, że będzie on nieistotny. Niemniej jednak Wnioskodawca przedstawił analizę wykazującą, że w przypadku traktowania tego chorego jako odpowiadającego w analizie pierwotnej, analiza pierwotna pozostała statystycznie istotna ( $p=0,021$ ) [EMA EPAR 2022].

## 9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Oleogel-S10+CCM w porównaniu z żelem kontrolnym+CCM w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z DEB i JEB u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane *EASE* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Oleogel-S10+CCM w porównaniu z żelem kontrolnym+CCM. W podwójnie zaślepionym okresie badania chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do stosowania Oleogel-S10+CCM lub żelu kontrolnego+CCM. Od 90. dnia badania wszyscy chorzy stosowali Oleogel-S10+CCM, w ramach okresu przedłużonego badania.

W analizie uwzględniono szeroki zakres wyników dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badania *EASE*, w tym wyniki ostateczne, opublikowane w dokumencie *EMA EPAR 2023*.

Wyniki uzyskane z badania *EASE* zostały uzupełnione o dodatkową ocenę bezpieczeństwa. Dokonano również oceny Oleogel-S10 w zakresie stosunku korzyści do ryzyka.

Poniżej podsumowano kluczowe wyniki uzyskane z badania *EASE*, jak również dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa Oleogel-S10 i oceny stosunku korzyści do ryzyka.

### Ocena skuteczności Oleogel-S10+CCM vs żel kontrolny+CCM

Ocenę skuteczności Oleogel-S10+CCM względem żelu kontrolnego+CCM przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *EASE*, obejmującego okres zaślepionego leczenia podstawowego (90 dni) oraz otwartego przedłużenia (24 mies.). Wyniki do 90. dnia terapii przedstawiono dla grupy Oleogel-S10+CCM oraz żel kontrolny+CCM, natomiast dla 24. mies. fazy przedłużonej dla grupy Oleogel-S10+CCM oraz żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM. Interwencje aktualnie stosowane w praktyce klinicznej (CCM, ang. *current clinical management*) należy rozumieć jako pozostałe dostępne i stosowane terapie uznane za najlepszą terapię wspomagającą (BSC). Dodatkowo tam gdzie było to możliwe analizowano wyniki w podgrupach chorych z JEB, RDEB oraz DDEB.

---

## Faza podwójnie zaślepiąca badania

**Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu EASE był odsetek chorych, którzy osiągnęli pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. dniu leczenia** oceniane przez badacza. W 45. dniu badania pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w populacji ogólnej raportowano statystycznie istotnie częściej w grupie chorych stosujących Oleogel-S10+CCM w porównaniu do żelu kontrolnego+CCM.

Dodatkowo analizowano częstość występowania pierwszorzędownego punktu końcowego w podgrupach chorych. Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. dniu badania osiągnięto u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej w podgrupie RDEB.

W badaniu EASE zdefiniowano sześć kluczowych drugorzędownych punktów końcowych, które zostały poddane testowaniu hierarchicznemu. **Pierwszy kluczowy drugorzędowny punkt końcowy stanowił czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej**, który był wyraźnie krótszy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W każdej z analizowanych podgrup czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej również był wyraźnie krótszy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie, jednak chorzy w podgrupie JEB dwukrotnie szybciej uzyskiwali zamknięcie rany docelowej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Również w podgrupie RDEB czas do zamknięcia rany docelowej był wyraźnie krótszy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

Ze względu na to, że wyniki dla pierwszego kluczowego drugorzędownego punktu końcowego nie były istotne statystycznie, wyniki dla kolejnych kluczowych drugorzędownych punktów końcowych nie są potwierdzające. W związku z tym p-wartości zgłoszone dla analiz kolejnych punktów końcowych nie zostały skorygowane pod względem wielokrotności.

**Drugim kluczowym drugorzędownym punktem końcowym w badaniu EASE było pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 90. dniu badania**, które wystąpiło u wyraźnie większego odsetka chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej w populacji ogólnej oraz we wszystkich analizowanych podgrupach. Mimo braku istotnych statystycznie różnic między grupami, to w grupie badanej obserwowano wyraźną poprawę.

---

---

**Trzecim kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była częstość występowania zakażenia rany docelowej w 90. dniu badania.** Zakażenie rany docelowej w fazie podstawowej badania występowało wyłącznie u 1 (0,9%) chorego w grupie badanej oraz u 5 (4,4%) chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Warto jednak podkreślić, że nawet niewielkie zmniejszenie częstości występowania zakażenia ran jest ważne dla chorych z EB. Kolejnym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było **nasilenie ciężkości zakażenia rany docelowej**. Zakażenia ran docelowych odnotowane w grupie badanej nie były klasyfikowane pod względem nasilenia, jednak zakażenia ran dodatkowych zaklasyfikowano jako umiarkowane i ciężkie.

Kolejnym **kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu EASE była zmiana obciążenia ranami na ciele oceniana w skali EBDASI**. W 90. dniu leczenia redukcja wyniku w skali EBDASI była wyraźnie większa w grupie Oleogel-S10+CCM w porównaniu z grupą stosującą żel kontrolny+CCM. Mimo, że różnica między grupami nie była istotna statystycznie, to wynik uzyskany w grupie badanej jest klinicznie istotny i oznacza mniejsze obciążenie ranami na ciele, a tym samym poprawę stanu chorych.

**Redukcja w nasileniu świądu w 90. dniu obserwacji była oceniana jako ostatni kluczowy drugorzędowy punkt końcowy** i była mniejsza w grupie badanej niż w grupie kontrolnej u chorych w wieku od 4 do 13 lat, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie. U chorych powyżej 14 r.ż. wyniki raportowano jedynie w poszczególnych domenach skali Leueven Itch i nie przedstawiono wyniku ogólnego, przy czym wyraźnie większą redukcję czasu trwania świądu, niepokoju związanego ze świądem, następstw świądu oraz obszaru ciała objętego świądem względem wartości początkowych zaobserwowano w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, co przekłada się na poprawę jakości życia chorych w grupie badanej.

Poza kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu *EASE* raportowano także dodatkowe punkty końcowe. W 90. dniu leczenia **redukcja odczuwania bólu podstawowego** była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej u chorych w wieku <4 lat, a **redukcja odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku** była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej u chorych w obu grupach wiekowych. Dodatkowo wraz ze zmniejszeniem całkowitego obciążenia ranami na ciele, ból podczas zmiany opatrunku ulegał redukcji.

---

W 90. dniu leczenia również **redukcja wyniku w skali BSAP** była większa w grupie Oleogel-S10+CCM w porównaniu z grupą żel kontrolny+CCM, co oznacza zmniejszenie obciążenia ranami na ciele na korzyść grupy badanej.

W 90. dniu badania **redukcja wielkości rany docelowej** była większa na korzyść grupy Oleogel-S1+CCM w porównaniu z grupą żel kontrolny+CCM w populacji ogółem oraz w podgrupie RDEB, różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Również **redukcja wyniku w skali Wound-QoL** w 90. dniu badania była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, co wskazuje na poprawę jakości snu u chorych, którzy stosowali Oleogel-S10+CCM.

Ponadto warto podkreślić, że chorzy w grupie badanej podczas okresu zaślepionego badania wymagali istotnie statystycznie rzadszej **zmiany opatrunku** niż chorzy stosujący żel kontrolny+CCM, co przekłada się na poprawę jakości życia chorych w grupie badanej.

W przypadku punktów końcowych związanych ze snem i zadowoleniem z leczenia nie raportowano znaczących różnic między badanymi grupami.

### **Faza przedłużona badania**

W otwartej fazie przedłużonej badania *EASE* trwającej 24 miesiące wszyscy chorzy stosowali Oleogel-S10+CCM. Wyniki przedstawiono dla grupy stosującej Oleogel-S10+CCM w fazie zaślepionej badania (grupa Oleogel-S10+CCM) oraz dla grupy stosującej żel kontrolny w fazie zaślepionej badania (grupa żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM).

W 3. miesiącu fazy przedłużonej, po wykluczeniu okna wizyt w grupie chorych żel kontrolny→Oleogel-S10+CCM od momentu zmiany terapii zaobserwowano **wzrost wyniku w skali EBDASI**, a następnie gwałtowną redukcję wyniku, a w miesiącach ██████ 24 łagodny wzrost wyniku. W grupie Oleogel-S10+CCM obserwowano zmniejszenie wyniku w skali EBDASI do 3. mies. fazy przedłużonej badania, a następnie wynik utrzymywał się na podobnym, niskim poziomie. W 24 mies. w obu grupach wynik utrzymywał się na podobnym, niskim poziomie, co świadczy o długotrwałej skuteczności badanej interwencji.

**W skali BSAP** po wykluczeniu okna wizyt obserwowano początkowy wzrost wyniku po zmianie terapii w grupie żel kontrolny→Oleogel-S10+CCM, a następnie gwałtowną redukcję wyniku do 12 mies., a w miesiącach 12 ██████ łagodną redukcję wyniku. W grupie Oleogel-

---

S10+CCM obserwowano zmniejszenie wyniku w skali BSAP do 12 mies. fazy przedłużonej, [redacted] Uzyskane wyniki świadczą o długotrwałej skuteczności badanej interwencji.

Podobnie jak w fazie podstawowej badania, odsetek chorych z **zakażeniem** zarówno rany docelowej, jak i ran dodatkowych w 12. i 24. mies. fazy przedłużonej był niewielki w obu grupach. Również **nasilenie świądu oceniane wg skali Itch Man** w 3. miesiącu fazy przedłużonej w obu grupach utrzymywało się na podobnym poziomie jak w 90. dniu fazy podstawowej badania. Ponadto w 3. mies. wg skali Leuven Itch w obu grupach zaobserwowano **redukcję czasu trwania oraz obszaru ciała zajętego świądem**.

W 3. miesiącu fazy przedłużonej w grupie stosującej Oleogel-S10+CCM od początku badania **redukcja bólu podstawowego oraz bólu związanego ze zmianą opatrunku** utrzymywała się na podobnym poziomie jak w fazie podstawowej badania.

Analiza wpływu ran na sen wykazała niewielki wzrost **jakości snu** u chorych w grupie Oleogel-S10+CCM względem fazy podstawowej oraz niewielkie pogorszenie jakości snu u chorych w grupie żel kontrolny→Oleogel-S10+CCM. Ponadto, w obu grupach **zaobserwowano zmniejszenie liczby dni nieobecności w szkole lub pracy** z powodu problemów z EB, w porównaniu z fazą podstawową badania.

Jak wskazano w dokumencie *EMA EPAR 2023* wskazano, że ogólna poprawa wyników chorych zaobserwowana dzięki stosowaniu Oleogel-S10 podczas podwójnie zaślepionej fazy badania *EASE* została utrzymana podczas fazy przedłużonej [EMA EPAR 2023].

### **Ocena bezpieczeństwa Oleogel-S10 vs żel kontrolny**

Porównawczą ocenę bezpieczeństwa Oleogel-S10+CCM względem chorych poddanych terapii żelem kontrolnym+CCM przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *EASE* w czasie 90 dni, a dodatkowo przedstawiono dane uzyskane w czasie 24 miesięcy fazy przedłużonej badania. Wyniki dla 90. dnia leczenia przedstawiono dla grup Oleogel-S10+CCM i żel kontrolny+CCM, natomiast dla 24. mies. fazy przedłużonej dla grupy stosującej Oleogel-S10+CCM od początku badania oraz dla grupy obejmującej chorych, którzy zmienili leczenie z żelu kontrolnego+CCM na Oleogel-S10+CCM.

---

---

### Faza podwójnie zaślepią badania

W czasie 90 dni obserwacji w żadnej z grup nie wystąpiły **ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu**.

W czasie 90 dni obserwacji **działania niepożądane** wystąpiły u porównywalnego odsetka chorych w obu analizowanych grupach. **Ciężkie działania niepożądane** oraz **ciężkie działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu** wystąpiły wyłącznie u 1 chorego w grupie badanej oraz nie wystąpiły u żadnego chorego w grupie kontrolnej.

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami w zakresie częstości występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia** oraz **ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu** w czasie 90 dni obserwacji. Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych w 90. dniu obserwacji należały zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które wystąpiły u niewielkiego, podobnego odsetka chorych w obu grupach.

W czasie 90 dni obserwacji **zdarzenia niepożądane** oraz **zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu** wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w 90. dniu obserwacji należały urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, powikłanie rany oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach.

### Faza przedłużona badania

W czasie 24. miesięcy fazy przedłużonej badania **ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu** wystąpiły łącznie u 9 chorych, jednak żaden ze zgonów nie został uznany za związany z badanym lekiem.

W fazie przedłużonej badania **ciężkie działania niepożądane** wystąpiły łącznie u 2 chorych, a działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu wystąpiły u 3 chorych. Działania niepożądane ogółem w 24. mies. fazy przedłużonej wystąpiły u 8,0% chorych w grupie Oleogel-S10+CCM oraz u 16,2% w grupie chorych, którzy zmienili leczenie z żelu kontrolnego+CCM na Oleogel-S10+CCM.

---

W 24. mies. fazy przedłużonej **ciężkie zdarzenia niepożądane** wystąpiły u porównywalnego odsetka chorych w każdej z grup, a **ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu** wystąpiły wyłącznie u 9 (9,0%) i 3 (2,9%) chorych odpowiednio w grupie, która stosowała Oleogel-S10 od początku badania i w grupie, która stosowała żel kontrolny+CCM w fazie podstawowej badania.

W 24 mies. fazy przedłużonej do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, tak jak podczas fazy podstawowej badania zaliczono urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa**

EMA na podstawie wykazanej skuteczności i braku ogólnoustrojowych działań niepożądanych terapii Oleogel-S10 w badaniach klinicznych oceniła ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Filsuvez® jako pozytywny.

W dokumencie *EMA RMP 2022* za istotne zagrożenia związane ze stosowaniem Oleogel-S10 uznano reakcje alergiczne u chorych z reakcjami nadwrażliwości na triterpeny brzożowe lub substancje pomocnicze o ciężkim nasileniu w wywiadzie. W celu zminimalizowania ryzyka w *ChPL Filsuvez®* zawarto informację o przeciwwskazaniach do stosowania, ostrzeżenie i informację o środkach ostrożności podczas leczenia oraz informacje o zdarzeniach niepożądanych. Za istotne potencjalne zagrożenie uznano zakażenie rany i zachorowanie na raka płaskonabłonkowego lub inny nowotwór złośliwy skóry.

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Filsuvez®* dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z wystąpieniem zakażenia rany, raka płaskonabłonkowego i innych nowotworów skóry, reakcji nadwrażliwości oraz stosowania produktu leczniczego Filsuvez® u chorych z DDEB i JEB ze względu na ograniczone dane kliniczne w tych podgrupach chorych, dlatego też *Charakterystyka Produktu Leczniczego* szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia. **Zgodnie z ChPL wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wymieniono powikłanie rany.**



---

W dokumencie *FDA 2023* w podrozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności wykazano reakcje nadwrażliwości. Informacje te są zbieżne z opisanymi szczegółowo w *ChPL Filsuvez®*.

Kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC uznano za spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badania *EASE* i wskazują, iż w przypadku leczenia produktem leczniczym Filsuvez® najczęściej występują zaburzenia z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, a także problemy z produktem leczniczym (ang. *product issues*).

**W dokumencie *Assessment Report* wydanym przez EMA stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Filsuvez® w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z DEB i JEB u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych oceniono jako korzystny.**

### **Wnioski**

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści kliniczne wynikające ze stosowania Oleogel-S10 w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych.

Produkt leczniczy Filsuvez® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

W analizie skuteczności Oleogel-S10+CCM względem żelu kontrolnego+CCM wykazano znamienne przewagę interwencji badanej dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Z kolei w analizie bezpieczeństwa udowodniono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania Oleogel-S10 i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

DEB i JEB są ciężkimi podtypami EB, rzadkiej, dziedzicznej i heterogennej choroby charakteryzującej się kruchością śluzówki, tworzeniem się pęcherzy i ranami o częściowej grubości, które powodują znaczne obciążenie całego ciała oraz często wiążą się ze znacznymi powikłaniami ogólnoustrojowymi. Obecnie leczenie ran o częściowej grubości w przebiegu EB jest niezadowolające i opiera się wyłącznie na właściwej pielęgnacji ciała i powstających

---

---

pęcherzy za pomocą stosowania środków przeciwbakteryjnych oraz specjalistycznych opatrunków, a największym problemem jest brak dostępności skutecznych metod wspomagających gojenie się przewlekłych ran [EMA EPAR 2022, Raport AOTMiT 2023].

Produkt leczniczy Filsuvez® jest pierwszym skutecznym lekiem dopuszczonym do stosowania w DEB i JEB w Unii Europejskiej u chorych w wieku powyżej sześciu miesięcy i mimo ograniczonego poparcia wyników skuteczności pierwszorzędowego punktu końcowego wynikami drugorzędowych punktów końcowych niezaspokojona potrzeba lecznicza chorych z EB jest tak duża, że jakkolwiek korzystny efekt terapeutyczny ma znaczenie kliniczne u tych chorych. Ponadto lek ten uzyskał status leku sierociego. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Filsuvez® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z DEB i JEB u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych.

---

---

## 10. Dyskusja

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla Oleogel-S10 w skojarzeniu z CCM, stosowanego w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z DEB i JEB u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych.

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka jest rzadką i złożoną chorobą, która stanowi bardzo duże obciążenie dla chorych i wpływa na ich życie codzienne. Chorzy z EB wymagają zindywidualizowanego i wielodyscyplinarnego podejścia w celu zminimalizowania powikłań choroby i poprawy jakości życia. Należy podkreślić, że obecnie nie ma refundowanego skutecznego leczenia, a opieka nad chorymi polega na właściwej pielęgnacji ran oraz zapobieganiu powikłaniom, głównie poprzez stosowanie antyadhezyjnych opatrunków i środków przeciwbakteryjnych. Tym samym niezaspokojona potrzeba lecznicza chorych z EB jest bardzo duża. Produkt leczniczy Filsuvez® jest pierwszą terapią zatwierdzoną w Unii Europejskiej w leczeniu ran o częściowej grubości u chorych z JEB i DEB.

Wyniki porównania pierwszorzędowego punktu końcowego badania *EASE* – pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w 45. dniu badania wskazują na istotną statystycznie przewagę skuteczności Oleogel-S10+CCM względem żelu kontrolnego+CCM, a zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie *EMA EPAR 20222* zarówno eksperci, jak i przedstawiciele chorych uważają osiągnięty wynik za istotny klinicznie. W przypadku analizy podgrupy JEB nie wykazano istotności statystycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jednak wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania produktu leczniczego Filsuvez® w całej badanej populacji (tj. DEB oraz JEB). Ponadto w dokumencie *EMA EPAR 2022* podkreślono, że mechanizm działania leku jest niespecyficzny i nie jest ukierunkowany na określone podtypy EB. Przedstawiono również stanowisko chorych z EB, którzy uznali, że każdy lek, którego efekt działania przynosi poprawę, jest uważany za ważny w tak rzadkiej chorobie z ogromną niezaspokojoną potrzebą leczniczą. Na prośbę Analityków Agencji wyrażoną w piśmie OT.423.0.5.2024.13.KD. z dnia 26 września 2024 roku analiza została uzupełniona o dane pochodzące z dokumentu *EMA EPAR 2023*. Dokument został opublikowany w związku z dostępnością ostatecznych wyników badania *EASE*. W dokumencie wskazano, że nie zawiera on nowych danych dotyczących skuteczności z badania *EASE*, które miałyby wpływ na wnioski sformułowane na podstawie wyników

---

---

uzyskanych z tego badania wcześniej. Nie odnotowano także nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Mimo, iż poparcie skuteczności pierwszorzędowego punktu końcowego wynikami drugorzędowych punktów końcowych w badaniu *EASE* jest ograniczone, to kierunek zmian w większości punktów końcowych jest spójny i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej uzyskiwanej przez chorych. W dokumencie *EMA EPAR 2022* podkreślono, że w rzadkich chorobach drugorzędowe punkty końcowe mogą nie mieć wystarczającej mocy statystycznej do przeprowadzenia formalnych testów statystycznych. Z tego też powodu w przypadku tak rzadkiej choroby i dużej niezaspokojonej potrzeby leczniczej każdy korzystny efekt działania przynosi korzyści kliniczne. Stanowisko to zostało potwierdzone zarówno przez lekarzy leczących chorych z EB, jak i przez opiekunów/chorych z EB. Za szczególnie istotne dla poprawy jakości życia chorych zostały uznane efekty dotyczące zmniejszenia bólu i częstotliwości zmian opatrunku podczas stosowania Oleogel-S10. Zmiany opatrunków w EB są zazwyczaj bolesne, czasochłonne i powodują cierpienie psychiczne zarówno chorych, jak i ich opiekunów. W badaniu *EASE* wykazano, że przypadku stosowania Oleogel-S10 zmniejszyła się zarówno częstość zmian opatrunków, jak i ból podczas zmiany opatrunku.

W dokumencie EMA potencjalne działanie proliferacyjne i/lub rakotwórcze Oleogel-S10 zostało wymienione jako ważne potencjalne ryzyko, jednakże w badaniu *EASE* raportowano pojedyncze przypadki wystąpienia tego nowotworu a żaden przypadek nie został uznany za związany z leczeniem. Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji pozwala wnioskować, iż bezpieczeństwo Oleogel-S10 jest porównywalne z bezpieczeństwem żelu kontrolnego.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wysokiej jakości badaniu randomizowanym *EASE*, w którym uczestniczyła relatywnie wysoka jak na tak rzadką chorobę grupa chorych. Dodatkowo warto podkreślić, że badanie to jest największym badaniem randomizowanym przeprowadzonym z udziałem chorych na EB. Ocenę wiarygodności badania *EASE* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration*. Dla większości domen dla badania *EASE* (Kern 2023), ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z efektu

---

---

przypisania do interwencji – w badaniu nie przeprowadzono analiz w populacji ITT. Randomizacja oraz rozpoczęcie leczenia odbyły się jednak tego samego dnia, co zminimalizowało ryzyko, że jakkolwiek zrandomizowany chory nie otrzyma leczenia. W związku z powyższym, analiza FAS obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, a brak analizy w populacji ITT prawdopodobnie nie wpływał na wyniki.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako umiarkowana, ponieważ w raporcie uwzględniono randomizowane badanie kliniczne, natomiast nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, które dostarczyłyby danych na temat skuteczności praktycznej Oleogel-S10, co wynika z faktu, iż EB jest chorobą rzadką a dostępność Oleogel-S10 w praktyce klinicznej jest w znacznym stopniu warunkowana objęciem leku finansowaniem ze środków publicznych. Należy jednak podkreślić, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa oparta jest na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronie EMA, FDA oraz zgłoszeniach z baz ADRReports i WHO, które w pewnym sensie mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. Badana w analizie populacja może więc zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukania nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria przeglądu systematycznego dla Oleogel-S10 w populacji docelowej. Należy jednak zaznaczyć, że poza badaniem *EASE* nie ma innych badań, których celem byłaby ocena skuteczności Oleogel-S10+CCM w populacji zgodnej z zarejestrowaną, a dowody dla alternatywnych metod leczenia chorych na EB są mocno ograniczone. Dlatego też brak możliwości porównania wniosków z niniejszego opracowania do analogicznych konkluzji z innego przeglądu systematycznego jest związane z niewielkim ryzykiem popełnienia błędu w tym zakresie.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych nie odnaleziono badań dla Oleogel-S10 w populacji docelowej, które zostały zakończone, ale do tej pory nie zostały opublikowane, w związku z czym ryzyko związane ze zmianą wnioskowania w związku z pojawieniem się nowych dowodów aktualnie nie istnieje.

Populacja badania *EASE* obejmuje chorych od urodzenia, natomiast wnioskowana populacja obejmuje chorych w wieku 6 miesięcy i starszych, wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z danymi dotyczącymi charakterystyki chorych włączonych do badania, przeważająca większość chorych była w wieku powyżej 6 miesięcy.

---

---

W Raporcie AOTMiT opracowanym w 2023 roku na potrzeby objęcia Oleogel-S10 finansowaniem z Funduszu Medycznego jako ograniczenie wskazano fakt, iż występuje wysokie ryzyko błędu przy ocenie rany docelowej i tylko jednej rany EB. Zgodnie jednak z wnioskami przedstawionymi w dokumencie *EMA EPAR 2022* wybór pierwszorzędownego punktu końcowego został omówiony i uzgodniony z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP). Uznano, że ocena odsetka chorych, u których rana docelowa zagoiła się w czasie 45. dni jest akceptowalna. Docelowa rana EB została zdefiniowana jako rana o częściowej grubości, o powierzchni od 10 cm<sup>2</sup> do 50 cm<sup>2</sup> i mająca ≥21 dni do <9 miesięcy. Dokładne zdefiniowanie oraz wybranie rany docelowej do oceny daje pewność, że rana nie zagoiła się przez okres 3 tygodni, a jednocześnie nie jest raną przewlekłą, tj. mającą więcej niż 9 miesięcy. Warto również podkreślić, że zarówno Oleogel-S10, jak i żel kontrolny aplikowano nie tylko na ranę docelową, ale też na wszystkie obszary ciała dotknięte ranami EB o częściowej grubości, a dla wybranych punktów końcowych analizowano również wyniki dla ran innych niż rana docelowa. Ponadto wybrane punkty końcowe, jak obciążenie ranami na ciele wg EBDASI i wg BSAP odnosiły się do całej powierzchni ciała, a nie tylko do rany docelowej.

W Raporcie AOTMiT zwrócono także uwagę na brak istotności statystycznej w przypadku odsetka chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w 90. dniu badania. Należy jednak zauważyć, że wynik wskazuje na przewagę interwencji badanej względem kontrolnej, a w dokumencie *EMA EPAR 2022* zaznaczono, że nie można oczekiwać wysokiej skuteczności miejscowych preparatów stosowanych w bardzo rzadkich schorzeniach, oraz których mechanizm działania nie jest dobrze poznany. Dlatego też nie można oczekiwać bardziej przekonujących wyników. W dokumencie EMA podkreślono również, że w ramach badania *EASE* wykazano korzyść ze stosowania Oleogel-S10 w przypadku najistotniejszych dla chorych z EB aspektów dotyczących przyspieszenia gojenia ran i poprawy polegającej na zmniejszeniu nasilenia świądu oraz bólu. Należy również podkreślić, że w dokumencie *EMA EPAR 2022* przedstawiono stanowisko Wnioskodawcy w kwestii znaczenia oceny całkowitego zamknięcia rany, jak i zmniejszenia jej rozmiaru jako kluczowych miar skuteczności. Wnioskodawca zaznaczył, że korzyści dla chorych z EB występują nawet w przypadku, gdy rana nie osiągnęła jeszcze całkowitego zamknięcia w momencie oceny. Stanowisko to jest zgodne z ekspertami polskimi, którzy również wskazali, że każda, nawet najmniejsza poprawa ma wysokie znaczenie kliniczne.

---

Innym aspektem poruszonym w Raporcie AOTMiT jest kwestia krótkiego okresu obserwacji wynoszącego 90 dni podczas okresu zaślepionego badania. W ramach badania *EASE* zostało jednak przeprowadzone długookresowe otwarte przedłużenie badania trwające 24 mies., w ramach którego analizowano skuteczność i bezpieczeństwo Oleogel-S10 w skojarzeniu z CCM. Wyniki uzyskane podczas fazy przedłużonej badania zostały przedstawione w niniejszej analizie i potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo obserwowane podczas fazy podstawowej badania.

Organizacja NICE wydała pozytywną rekomendację<sup>25</sup> dot. finansowania produktu leczniczego Filsuvez® w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z DEB i JEB u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych uzasadniając decyzję skutecznością produktu leczniczego Filsuvez® w przyspieszeniu gojenia ran oraz zmniejszenia obciążenia ranami. Podkreślono również istotny wpływ EB na jakość życia chorych oraz brak innych dostępnych metod leczenia EB, które obecnie opiera się na opatrywaniu ran, łagodzeniu bólu oraz powtarzanych zabiegach chirurgicznych [NICE 2023a].

Należy dodać, że produkt leczniczy Filsuvez® ma formę żelu, która w łatwy i bezbolesny sposób może być aplikowana na rany, nie zwiększając tym samym cierpienia chorych.

Produkt leczniczy Filsuvez® należy nakładać na rany przy każdej zmianie opatrunku, a jego stosowanie wiąże się z przyspieszeniem procesu gojenia i tym samym ze zmniejszeniem częstości zmian opatrunków.

Warto zaznaczyć, że rzadsze zmiany opatrunków wiążą się z mniejszym bólem i dyskomfortem dla chorego, zmniejszeniem ryzyka zakażeń i powikłań, a tym samym przyspieszeniem gojenia ran. Zmniejszenie częstości opatrywania rany ogranicza także ryzyko mechanicznego uszkodzenia tworzącego się naskórka. Ponadto redukcja częstości zmian opatrunków wiąże się z mniejszym użyciem materiałów opatrunkowych, a tym samym z obniżeniem kosztów leczenia, jak również ułatwia pielęgnację rany w domu.

W badaniu *EASE* zaobserwowano zmniejszenie nasilenia świądu u chorych stosujących analizowaną interwencję w wieku  $\geq 14$  r.ż. Należy podkreślić, że świąd jest jednym z najbardziej

---

<sup>25</sup>pod warunkiem, że firma dostarczy lek zgodnie z uzgodnionymi warunkami

uciążliwych objawów towarzyszących EB, powoduje duży dyskomfort, zaburzenia snu oraz koncentracji a także zwiększa ryzyko wtórnych zakażeń powstających w wyniku drapania. Zmniejszenie nasilenia świądu jest więc istotnym aspektem leczenia chorych z EB.

Warto również zaznaczyć, że produkt leczniczy Filsuvez®, jest już stosowany w leczeniu EB w Polsce. [REDACTED]

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Filsuvez® w praktyce klinicznej w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z DEB i JEB u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, stanowiącą odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną chorych z JEB i DEB w Polsce. Biorąc pod uwagę, że obecnie stosowane jest jedynie leczenie wspomagające opierające się na właściwej pielęgnacji ran, wprowadzenie nowych opcji terapeutycznych jest wysoce oczekiwane.

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo Oleogel-S10 w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z DEB i JEB u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych. Należy podkreślić, że mimo nie wykazania istotności statystycznej w przypadku drugorzędowych punktów końcowych, to w większości punktów końcowych wykazano korzyść ze stosowania Oleogel-S10, a w tak rzadkich chorobach, jak EB, w których brakuje skutecznych leków, nawet najmniejszy korzystny efekt jest istotny dla chorych i ich opiekunów. Szczególnie należy podkreślić udowodnioną poprawę w gojeniu się ran, zmniejszenie częstości zmian opatrunków oraz zmniejszenie bólu podczas zmian opatrunków.

<sup>26</sup> ang. *epidermolysis bullosa simple* – zwykła postać pęcherzowego oddzielania się naskórka

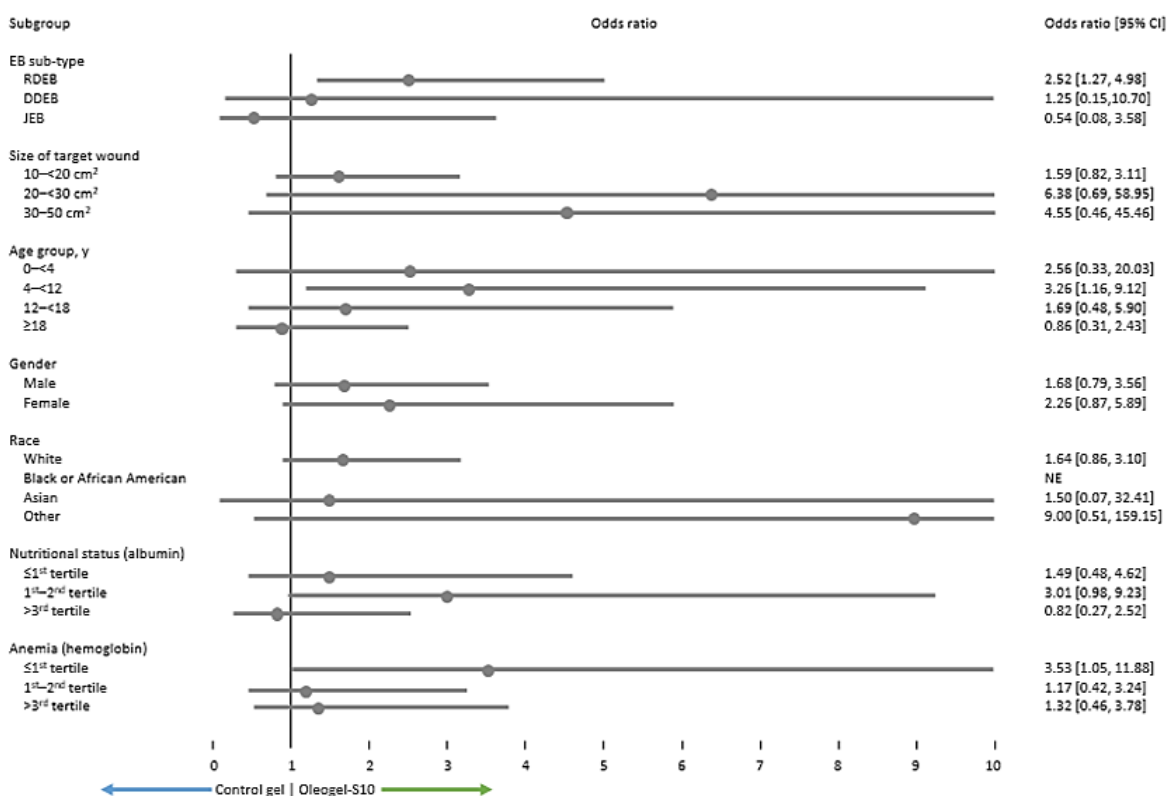


## 11. Załączniki

### 11.1. Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w podgrupach – faza podwójnie zaślepiona

Rysunek 20.

Analiza pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w podgrupach – faza podwójnie zaślepiona



Źródło: EASE (Kern 2023)

## 11.2. Korelacja pomiędzy całkowitym obciążeniem ciała ranami a bólem podczas zmiany opatrunku – faza podwójnie zaślepiena

W celu określenia korelacji pomiędzy całkowitym obciążeniem ciała ranami (wg EBDASI i BSAP) a bólem podczas zmiany opatrunku (wg Wong-Baker FACES®) u chorych w wieku  $\geq 4$  lat przeprowadzono analizę eksploracyjną fazy podwójnie zaślepionej, którą przedstawiono w *ab. konf. Murell 2022*. Na początku badania zaobserwowano zależność pomiędzy wynikiem w skali EBDASI a bólem podczas zmiany opatrunku. Podczas każdej wizyty (w dniach: 30., 60. i 90.) zależność ta nie uległa zmianie, przy czym najsilniejszą korelację zaobserwowano w 90. dniu badania.

Korelacja wyniku w skali BSAP i odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku była mniejsza, niż w przypadku skali EBDASI, jednakże również była najbardziej widoczna.

Istnieje korelacja pomiędzy całkowitym obciążeniem ranami na ciele a bólem podczas zmiany opatrunku u chorych z EB.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 57.**  
**Korelacja Pearsona pomiędzy wynikiem EBDASI i Wong Baker FACES®**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM			Żel kontrolny+CCM		
		r	Wartość p	N	r	Wartość p	N
Korelacja EBDASI i Wong Baker FACES® u chorych w wieku $\geq 4$ r.ż.							
<i>EASE (ab. konf. Murell 2022)</i>	90 dni	0,333	0,003	78	0,283	0,011	80

**Tabela 58.**  
**Korelacja Pearsona pomiędzy wynikiem BSAP i Wong Baker FACES®**

Badanie (publikacja)	OBS	Oleogel-S10+CCM		
		r	Wartość p	N
Korelacja BSAP i Wong Baker FACES® u chorych w wieku ≥4 r.ż.				
<i>EASE (ab. konf. Murell 2022)</i>	90 dni	0,240	0,033	79

### 11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

**Tabela 59.**  
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	("FILSUVEZ" OR "Oleogel-S10" OR "Oleogel S10" OR "birch triterpenes" OR "ap 101" OR ap101 OR "botulin based oleogel" OR "betulae cortex dry extract" OR episalvan OR sericare OR "birch bark extract" OR "Betula pendula" OR "Betula pubescens")	1 150	59	907^^
#2	("bullous epidermolysis" OR "epidermoid bullosa" OR "epidermolysis bullosa" OR "bullosas epidermolysis" OR "bullosa epidermolysis" OR EB)	96 093	7 527	27 242
#3	(junctional OR junctionalis OR JEB OR "Generalized Atrophic Benign" OR Letali OR Letalis OR "Herlitz Disease" OR "Herlitzs Disease" OR "Lethal Junctional" OR "Herlitz-Pearson-Type" OR "Herlitz Pearson Type" OR "Herlitz Type" OR "Herlitzs Disease" OR "Herlitz-Pearson Type")	211 885	6 706	31 880
#4	(dystrophic OR dystrophicas OR dystrophica OR DEB OR "Cockayne-Touraine Disease" OR "Cockayne Touraine Disease" OR "Cockayne-Touraine Type" OR "Cockayne Touraine Type")	22 153	880	22 632
#5	#2 OR #3 OR #4	324 782	14 868	76 788
#6	#1 AND #5	12	22	32
#7	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	22

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (22), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 0, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 30.11.2023 r.

## 11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 60.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Oleogel-S10	0
	Filsuvez	2 <sup>^</sup>
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	(Oleogel-S10 OR Filsuvez)	1
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	(Oleogel-S10 OR Filsuvez)	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Oleogel-S10	0
	Filsuvez	1
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(Oleogel-S10 OR Filsuvez)	8
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(Oleogel-S10 OR Filsuvez)	8
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Filsuvez	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

<sup>^</sup>w ramach wyszukiwania odnaleziono 2 rekordy, w tym 1 w postaci linku do strony EMA, na której odnaleziono 3 dokumenty: *EMA EPAR 2022, EMA RMP 2022, ChPL Filsuvez®*

Data wyszukiwania: 15.12.2023 r.

## 11.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 11.5.1. Badanie EASE

**Badanie EASE (Kern 2023, NICE 2023, Dane od Wnioskodawcy, EMA EPAR 2023)**

#### METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane żelem kontrolnym z otwartym przedłużeniem badania, z grupami równoległymi, fazy III

Badanie obejmowało 90-dniowy okres leczenia z podwójnie zaślepieniem z żelem kontrolnym, po którym nastąpił 24-miesięczny otwarty okres przedłużony.

W publikacji *Kern 2023* przedstawiono wyniki dla podwójnie zaślepionego okresu badania, które rozszerzono o dane z *abstraktu konferencyjnego Murell 2022*. Wyniki dla okresu przedłużonego badania przedstawiono w *abstrakcie konferencyjnym Murell 2023* oraz dokumencie *EMA EPAR 2022, NICE 2023* oraz *Danych od Wnioskodawcy*, jak również *EMA EPAR 2023*

Identyfikator badania: NCT03068780;

**Opis metody randomizacji:** tak; w podwójnie zaślepieniu badania chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej Oleogel-S10+CCM lub do grupy otrzymującej żel kontrolny+CCM co najmniej raz na cztery dni. Numery chorych zostały przypisane przez elektroniczny system przechwytywania danych, a zaślepienie leczenia zostało przydzielone za pomocą interaktywnej technologii odpowiedzi.

Randomizacja obejmowała stratyfikację w oparciu o podtyp EB oraz rozmiar wybranej docelowej rany o częściowej grubości trwającej  $\geq 21$  dni do  $< 9$  miesięcy. W ten sposób podzielono chorych na następujące podgrupy: DEB 10 cm<sup>2</sup> -  $< 20$  cm<sup>2</sup>; DEB 20 cm<sup>2</sup> -  $< 30$  cm<sup>2</sup>; DEB 30 cm<sup>2</sup> - 50 cm<sup>2</sup>; JEB/KEB 10 cm<sup>2</sup> -  $< 20$  cm<sup>2</sup>; JEB/KEB 20 cm<sup>2</sup> -  $< 30$  cm<sup>2</sup> i JEB/KEB 30 cm<sup>2</sup> - 50 cm<sup>2</sup>.

**Zaślepienie:** podwójne, w przypadku przedłużenia badania brak;

**Opis metody zaślepienia:** randomizację przeprowadzono za pomocą zaślepionego systemu przypisania numerycznego.

Niezależny niezależny zespół biostatystyczny przechowywał klucz schematu randomizacji w oddzielnym miejscu i mógł go przekazywać wyłącznie zatwierdzonemu personelowi. Wszystkie materiały do randomizacji, w tym klucz, umieszczono w niezależnym folderze z ograniczonym dostępem, który pozostawał ograniczony aż do zakończenia podwójnie zaślepienia fazy badania i późniejszego zablokowania bazy danych badania dla podwójnie zaślepienia fazy badania.

Uczestnicy lub badacze pozostali zaślepieni, z wyjątkiem sytuacji nagłych, w których konieczne było poznanie przydzielonego leczenia. Ujawnienie przydziału chorych do grup przeprowadzono w elektronicznym systemie Medidata Balance, rejestrującym datę i godzinę oraz przyczynę ujawnienia przydziału chorych do grup, a także osobę żądającą złamania kodu. System powiadamiał również sponsora badania w sposób zaślepiony o złamaniu kodu.

PLC miało formę żelu w celu zachowania zaślepienia.

**Opis utraty chorych z badania:**

Faza podwójnie zaślepienia:

Utracono łącznie 24 (10,8%) spośród 223 zrandomizowanych chorych, w tym:

- w grupie przyjmującej Oleogel-S10 utracono 9 (8,3%) spośród 109 chorych, w tym: po 3 (2,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych\* i innych powodów, 2 (1,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (0,9%) chorego z powodu decyzji badacza;
- w grupie przyjmującej żel kontrolny utracono 15 (13,2%) spośród 114 chorych, w tym: 4 (3,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (2,6%) chorych z innych powodów, po 2 (1,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych^, decyzji badacza, pogorszenia się rany wywołanej EB, po 1 (0,9%) chorym z powodu ciężkości oraz jednoczesnego stosowania niedozwolonego leczenia;

**Badanie EASE (Kern 2023, NICE 2023, Dane od Wnioskodawcy, EMA EPAR 2023)**

**Otwarte przedłużenie badania:**

Utracono łącznie 64 (31,2%) spośród 205 chorych, w tym: 33 (16,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 16 (7,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 11 (5,4%) chorych z innych powodów [EMA EPAR 2023]

Faza podwójnie zaślepienia: **Skala Jadad:** 5/5;

Otwarte przedłużenie badania: **Skala NICE:** 5/7 (brak informacji że chorych włączano kolejno, brak informacji że dane gromadzono w sposób prospektywny);

**Wyniki dla populacji ITT:** nie;

**Klasyfikacja AOTMiT:**

Faza podwójnie zaślepienia: IIA;

Otwarte przedłużenie badania: IID;

**Sponsor:** Amryt Research Limited (Dublin, Irlandia);

**Liczba ośrodków:** 49 (w 26 krajach);

**Okres obserwacji:**

Faza podwójnie zaślepienia: 90 dni;

Otwarte przedłużenie badania: 24 miesiące;

Zgodnie z danymi przedstawionymi w *EMA EPAR 2023* mediana czasu leczenia wyniosła 733 dni a maksymalny czas leczenia – 931 dni.

**Analiza statystyczna:** Analizę statystyczną pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności przeprowadzono przy użyciu testu Cochrań-Mantela-Haenszela (CMH), stratyfikowanego według podtypu EB i klasy wielkości rany docelowej. Brak danych dotyczących zamknięcia rany traktowano jako niepowodzenie leczenia. Ostatecznie analizę pierwszorzędnego punktu końcowego skorygowano w oparciu o podejście Cui, Hung, Wang (CHW) w celu dostosowania szacunków dostarczonych przez test CMH do ponownego oszacowania wielkości próby. Po wykazaniu wyższości pierwszorzędnego punktu końcowego przy 5% poziomie istotności statystycznej, kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności zostały przetestowane hierarchicznie, aby zapewnić ogólny poziom istotności 5%. W fazie przedłużonej badania nie testowano istotności statystycznej;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

Faza podwójnie zaślepienia:

- wiek  $\geq 4$  r.ż.<sup>27</sup>;
- podtypy dziedzicznego EB: DEB, JEB, KEB;
- obecność rany docelowej (tj. rany EB o częściowej grubości i powierzchni 10-50 cm<sup>2</sup> i wieku  $\geq 21$  dni i  $< 9$  miesięcy) poza obszarem odbytowo-płciowym;
- pisemna, świadoma zgoda uczestnika i/ lub przedstawiciela prawnego na udział w badaniu po uprzednim poinformowaniu i zrozumieniu formularza świadomej zgody;
- chęć i możliwość uczestnika i/ lub przedstawiciela prawnego do postępowania zgodnie z procedurami i instrukcjami badania;

Otwarte przedłużenie badania:

- ukończenie podwójnie zaślepienia części badania *EASE*;

**Kryteria wykluczenia:**

- obecność podtypu EBS (dodane w poprawce do protokołu);
- obecność rany spełniającej kryteria rany docelowej EB, która miała  $\geq 9$  miesięcy (dodano w poprawce do protokołu) lub miała kliniczne objawy miejscowego zakażenia;

<sup>27</sup> Możliwe jest włączenie do badania dzieci w wieku  $\geq 21$  dni i  $< 4$  lat, jedynie po potwierdzeniu przez Niezależny Komitet ds. Monitorowania Danych (IDMC) po dokonaniu przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i danych bioanalitycznych (betuliny) podczas tymczasowej oceny bezpieczeństwa

**Badanie EASE (Kern 2023, NICE 2023, Dane od Wnioskodawcy, EMA EPAR 2023)**

- stosowanie ogólnoustrojowych antybiotyków w leczeniu zakażeń związanych z ranami w czasie 7 dni przed włączeniem do badania;
- stosowanie ogólnoustrojowych lub miejscowych steroidów (z wyjątkiem aplikacji wziewnych, do oczu lub miejscowych, takich jak zawiesina budesonidu na zwężenia przełyku np. Pulmicort Respules® 0,25 mg/2 ml lub 0,5 mg/2 ml) w czasie 30 dni przed włączeniem do badania;
- przyjmowanie terapii immunosupresyjnej lub chemioterapii cytotoksycznej w czasie 60 dni przed włączeniem do badania;
- przeszczepienie komórek macierzystych lub terapia genowa w celu leczenia dziedzicznego EB w wywiadzie;
- obecny lub w wywiadzie nowotwór złośliwy, w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy;
- uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu z zastosowaniem interwencji badanej lub leczenie jakimkolwiek badanym produktem na jakąkolwiek chorobę w czasie 4 tygodni przed włączeniem do badania;
- obecność u chorego i/lub jego przedstawiciela prawnego czynników, mogących zakłócać przestrzeganie zaleceń dotyczących badania, takie jak niemożność uczestniczenia w zaplanowanych wizytach lub przestrzeganie zmian domowych opatrunków;
- ciąża lub karmienie piersią;
- niestosowanie skutecznej metody antykoncepcji której odsetek niepowodzeń wynosił <1% rocznie (np. abstynencja seksualna, wazektomia lub partner po wazektomii) podczas udziału w badaniu i co najmniej 3 miesiące później w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, w tym nastolatek po pierwszym cyklu menstruacyjnym oraz mężczyzn;
- badany to członek zespołu badawczego lub jego najbliższa rodzina;
- mieszkanie w tym samym gospodarstwie domowym co uczestnik badania.

**Dane demograficzne**

**EASE (Kern 2023)**

Parametr		Oleogel-S10+CCM	Żel kontrolny+CCM	
Liczba chorych		109	114	
Mężczyźni, n (%)		68 (62,4)	66 (57,9)	
Wiek, mediana (95% CI) [lata]		13,0 (14,2; 19,5)	12,0 (13,8; 19,2)	
Grupa wiekowa, n (%)	0 - <4 lat	7 (6,4)	10 (8,8)	
	4 - <12 lat	42 (38,5)	43 (37,7)	
	12 - <18 lat	25 (22,9)	29 (25,4)	
	≥18 lat	35 (32,1)	32 (28,1)	
Podtyp EB, n (%) <sup>§</sup>	RDEB	Ogółem	91 (83,5)	84 (73,7)
		Uogólniony ciężki	62 (56,9)	62 (54,4)
		Uogólniony umiarkowany	23 (21,1)	16 (14,0)
		Zlokalizowany/ inny	6 (5,5)	6 (5,3)
	DDEB		6 (5,5)	14 (12,3)
	JEB	Ogółem	11 (10,1)	15 (13,2)
		Uogólniony ciężki	0 (0,0)	2 (1,8)
		Uogólniony umiarkowany	8 (7,3)	9 (7,9)
Zlokalizowany/ inny		3 (2,8)	4 (3,5)	
Wielkość rany, n (%)	10 - <20 cm <sup>2</sup>	69 (63,3)	75 (65,8)	
	20 - <30 cm <sup>2</sup>	23 (21,1)	24 (21,1)	
	30 – 50 cm <sup>2</sup>	17 (15,6)	15 (13,2)	
Wielkość rany docelowej, mediana (95% CI) [cm <sup>2</sup> ]		16,0 (17,4; 20,6)	15,5 (17,5; 21,3)	

<b>Badanie EASE (Kern 2023, NICE 2023, Dane od Wnioskodawcy, EMA EPAR 2023)</b>				
Wiek rany docelowej, mediana (95% CI) [dni]		39,0 (62,1; 186,5)	32,0 (40,6; 212,1)	
Wynik obciążenia ranami na ciele wg skali EBDASI, średnia (SD)		19,6 (11,3)	19,6 (12,6)	
Wynik BMI, n (%)	Niedowaga	56 (51,4)	59 (51,8)	
	W normie	45 (41,3)	41 (36,0)	
	Nadwaga	5 (4,6)	6 (5,3)	
	Otyłość	3 (2,8)	8 (7,0)	
<b>EASE (NICE 2023)</b>				
Parametr		Oleogel-S10+CCM	Żel kontrolny → Oleogel-S10+CCM	
Liczba chorych		100	105	
Mężczyźni, n (%)		63 (63,0)	63 (60,0)	
Wiek [lata]	Średnia (SD)	16,8 (14,38)	15,8 (13,94)	
	Mediana (zakres)	12,0 (1; 71)	12,0 (0 <sup>28</sup> ; 81)	
Grupa wiekowa, n (%)	≤4 lata	7 (7,0)	9 (8,6)	
	4- <12 lat	40 (40,0)	41 (39,0)	
	12 - <18 lat	22 (22,0)	28 (26,7)	
	≥18 lat	31 (31,0)	27 (25,7)	
Podtyp EB, n (%)	RDEB	Ogółem	83 (83,0)*	77 (73,3)*
		Uogólniony ciężki	55 (55,0)	58 (55,2)
		Uogólniony umiarkowany	22 (22,0)	13 (12,4)
		Zlokalizowany	3 (3,0)	4 (3,8)
		Inny	3 (3,0)	2 (1,9)
	DDEB		6 (6,0)	12 (11,4)
	JEB	Ogółem	10 (10,0)*	15 (14,3)*
		Uogólniony ciężki	0 (0,0)	2 (1,9)
		Uogólniony umiarkowany	8 (8,0)	9 (8,6)
		Zlokalizowany/ inny	2 (2,0)	4 (3,8)
EBS		1 (1,0)	1 (1,0)	
Wielkość rany docelowej, mediana (zakres) [cm <sup>2</sup> ]		16,00 (10,0; 45,6)	15,60 (10,0; 49,5)	
Wiek rany docelowej, mediana (zakres) [dni]		39,5 (21; 2920)	32,0 (21; 4745)	
Wynik obciążenia ranami na ciele wg skali EBDASI <sup>29</sup> , średnia (SD)		16,5 (9,41)	15,8 (8,81)	

<sup>28</sup> 6 miesięcy

<sup>29</sup> Całkowite obciążenie ranami na ciele: łagodne (całkowity wynik EBDASI 0-42), umiarkowane (całkowity wynik EBDASI 43-106) lub ciężkie (całkowity wynik EBDASI >106). Ponieważ do oceny



Badanie EASE (Kern 2023, NICE 2023, Dane od Wnioskodawcy, EMA EPAR 2023)		
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	16,21 (5,128)	16,29 (5,099)
INTERWENCJA		
<p>Ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji miejscowej w fazie podwójnie zaślepionej przeprowadzono podczas kolejnych wizyt do dnia 90±7;</p> <p><b>Interwencja badana:</b> Oleogel-S10 nakładany w warstwie o grubości 1 mm bezpośrednio na rany +CCM co najmniej raz na cztery dni;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> żel kontrolny składający się z rafinowanego oleju słonecznikowego, wosku pszczelego, wosku żółtego i wosku karnauba nakładany w warstwie o grubości 1 mm bezpośrednio na rany +CCM co najmniej raz na cztery dni.</p> <p><b>Leczenie wspomagające (CCM):</b> Na każdą ranę stosowano opatrunek antyadhezyjny oraz dodatkowe CCM według uznania badacza spośród opcji wskazanych w suplemencie do badania<sup>30</sup>;</p> <p>Następnie rozpoczął się okres otwartego przedłużenia badania, trwający 24 miesiące, w którym wszyscy chorzy stosowali Oleogel-S10+CCM.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Skuteczność i bezpieczeństwo Oleogel-S10 została oceniona na podstawie badania EASE względem następujących punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. i 90. dniu badania;</li> <li>• czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej;</li> <li>• częstość występowania i nasilenie ciężkości zakażenia rany (w tym rany docelowej, ran dodatkowych i innych);</li> <li>• zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele względem wartości początkowych (w tym wynik wg EBDASI i BSAP);</li> <li>• zmiana w nasileniu świądu względem wartości początkowych (wg Itch Man i Leuven Itch);</li> <li>• zmiana w odczuwaniu bólu podstawowego oraz podczas zmiany opatrunku względem wartości początkowych (wg Wong Baker FACES® i FLACC);</li> <li>• zmiana wielkości rany docelowej względem wartości początkowych i średnia wielkość rany docelowej;</li> <li>• częstość zmiany opatrunku (w tym konieczność oraz brak konieczności codziennej zmiany opatrunku);</li> <li>• zmiana w jakości snu względem wartości początkowych (wg Wound-QoL i Likerta);</li> <li>• zadowolenie z leczenia (wg TSQM);</li> <li>• ocena nasilenia objawów choroby i jakości życia w fazie przedłużonej badania (wg IScorEB i EQ-5D);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		

\* wartości obliczone samodzielnie przez autorów publikacji

całkowitego obciążenia ranami na ciele wykorzystano tylko część Sekcji I kwestionariusza EBDASI, nie było możliwe sklasyfikowanie chorych jako mających całkowite obciążenie ranami na ciele o ciężkim nasileniu. Maksymalny możliwy wynik w częściowej ocenie EBDASI wynosił 100, a więc poniżej wyniku wymaganego do sklasyfikowania nasilenia jako ciężkie (>106).

<sup>30</sup> W rozdziale 3.6.2 opisano szczegółowo dozwolone i niedozwolone leczenie wspomagające

## 11.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 61.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – pierwotny przegląd oraz aktualizacja przeglądu

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Badania pierwotne</b>			
ab. konf. Bruckner 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE. Brak nowych informacji względem danych wyekstrahowanych z pełnych tekstów.	Bruckner A., Kern J.S., Sprecher E. i in., Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB): Results of 3 months double-blind treatment of the phase 3 study 'EASE', Journal of Investigative Dermatology 2021, 141(5):S107
ab. konf. Bruckner 2021a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej.	Bruckner A.L., Kern J.S., Sprecher E. i in., Efficacy and safety of oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa-results of 3 months double-blind treatment of the phase 3 study 'EASE', Pediatric Dermatology 2021, 38(5): 1423-1424
ab. konf. Bruckner 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE. Brak nowych informacji względem danych wyekstrahowanych z pełnych tekstów.	Bruckner A., Kern J.S., Murrell D. i in., The effect of Oleogel-S10 (birch triterpenes) on procedural pain and dressing change frequency in dystrophic epidermolysis bullosa (DEB): Analysis from the EASE study, Pediatric Dermatology 2022, 39(5):803
ab. konf. Bruckner 2022a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE. Brak nowych informacji względem danych wyekstrahowanych z pełnych tekstów.	Bruckner A., Kern J.S., Murrell D. i in., EASE study demonstrates efficacy of OLEOGEL-S10 (birch triterpenes) on wound healing in patients with dystrophic epidermolysis bullosa (DEB), Pediatric Dermatology 2022, 39(5):779
ab. konf. Kern 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej.	Kern J.S., Sprecher E., Bruckner A.L. i in., Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: 3-month results of the phase III 'EASE' study, British Journal of Dermatology 2021, 185(Suppl 1): 73
ab. konf. Kiritsi 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE. Brak nowych informacji względem danych wyekstrahowanych z pełnych tekstów.	Kiritsi D., Murrell D.F., Sprecher E. i in., EASE study demonstrates efficacy of Oleogel-S10 (birch triterpenes) on wound healing and pain in the pediatric Epidermolysis Bullosa population, Pediatric Dermatology 2022, 39(Suppl 1):9

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Kritisi 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE. Brak nowych danych względem ab. konf. Murell 2023.	Kiritisi D., Murrell D.F., Bruckner A.L i in., Long-term safety and efficacy of Oleogel-S10 (birch triterpenes) in epidermolysis bullosa wounds: 24-month open-label data from the EASE study, Pediatric Dermatology 2023, 40(Suppl 2):35
ab. konf. Lee 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE. Brak nowych danych względem dokumentu EMA EPAR 2022.	Lee L.W., Kern J.S., Murrell D. i in., LB970 Effect of Oleogel-S10 (birch triterpenes) on dressing change frequency and wound infection in epidermolysis bullosa: Analysis from the EASE study, Journal of Investigative Dermatology 2022, 142(8):B22
ab. konf. Lee 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE. Brak nowych danych względem dokumentu EMA EPAR 2022.	Lee L.W., Kern J., Murrell D. i in., Effect of Oleogel-S10 (birch triterpenes) on dressing change frequency and wound infection in epidermolysis bullosa: Analysis from the EASE study, Pediatric Dermatology 2023, 40(Suppl 1):39
ab. konf. Martinez 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE. Brak nowych informacji względem danych wyekstrahowanych z pełnych tekstów.	Martinez A., Murrell D.F., Bruckner A.L. i in., Safety and efficacy of oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results of a 12-month interim analysis of the open-label phase from the EASE study, British Journal of Dermatology 2022, 187 (Suppl 1):89
ab. konf. Murell 2023a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE. Brak nowych danych względem ab. konf. Murell 2023.	Murrell D., Sprecher E., Bruckner A. i in., Efficacy of Oleogel-S10 (birch triterpenes) on wound healing and pain in the pediatric epidermolysis bullosa population from the EASE study, Pediatric Dermatology 2023, 40(Suppl 1):39
ab. konf. Murell 2023b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE. Brak nowych danych względem ab. konf. Murell 2023.	Murrell D., Bruckner A., Kern J. i in., Safety and efficacy of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: Results of a 12-month interim analysis from the open label phase of the phase 3 study 'EASE', Pediatric Dermatology 2023, 40(Suppl 1):35-36
ab. konf. Price 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EASE. Brak nowych informacji względem danych wyekstrahowanych z pełnych tekstów.	Price H., Murrell D.F., Kern J.S. i in., Safety and efficacy of Oleogel-S10 (birch triterpenes) in patients with dystrophic epidermolysis bullosa (DEB): 12-month interim analysis of the open label phase from the EASE study, Pediatric Dermatology 2022, 39(5):799
Schwieger-Briel 2017	Niewłaściwa metodyka	Badanie pilotażowe z udziałem 10 chorych z obecną raną o wielkości od 10 do 200 cm <sup>2</sup> .	Schwieger-Briel A., Kiritisi D., Schempp C. i in., Betulin-based oleogel to improve wound healing in dystrophic epidermolysis bullosa: A prospective controlled proof-of-concept study, Dermatology Research and Practice 2017, 5068969

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Badania wtórne</b>			
Heo 2023	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy niespełniający kryteriów przeglądu systematycznego,	Heo Y.A., Birch Bark Extract: A Review in Epidermolysis Bullosa, Drugs 2023, 83(14):1309-1314

## 11.7. Skale oceny jakości badań

**Tabela 62.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 63.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 64.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia chorych są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy chorych (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk chorych, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 65.**

**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)***

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i> )						
		Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i> ) był losowy?							
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?							
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?							
<b>Ocena RoB</b>								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i> )								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)							
		Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	niż przypisana) w związku z kontekstem badania?							
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?							
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?							
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?							
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?							
Ocena RoB								
<p>Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)</p>								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?							
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji,							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)							
		<i>Badanie 1</i>	<i>Badanie 2</i>	<i>Badanie 3</i>	<i>Badanie 4</i>	<i>Badanie 5</i>	<i>Badanie 6</i>	<i>Badanie 7</i>
	które mogły mieć wpływ na wynik?							
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?							
2.6	<i>Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?							
<b>Ocena RoB</b>								
<b>Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. risk of bias due to missing outcome data)</b>								
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?							
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?							
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?							
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?							
<b>Ocena RoB</b>								
<b>Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. risk of bias in measurement of the outcome)</b>								



Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Ocena jakości dowodów						
		Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?							
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?							
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?							
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
<b>Ocena RoB</b>								
<b>Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. risk of bias in selection of the reported result)</b>								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?							
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?							
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)							
		Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	wielu dostępnych analiz danych?							
Ocena RoB								
Ogólna ocena RoB								

\*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

**Tabela 66.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy chorych
	IVD	Opis przypadku



## 11.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 69.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej 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.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Rozdziały 3, 4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 0
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 4, 5
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 3.4, 11.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3.6, 11.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdziały 3.6.2, 11.5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdziały 3.6.2, 11.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdziały 3.6.2, 11.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdziały 3.6.2, 11.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdziały 3.6.2, 11.5

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdziały 3.6.2, 11.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdziały 3.6.2, 11.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdziały 3.6.2, 11.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 4, 5
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 7

## 12. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	21
Tabela 2. Leczenie wspomagające w czasie badania <i>EASE</i> .....	27
Tabela 3. Charakterystyka badania włączonego do analizy.....	33
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....	35
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	52
Tabela 6. Daty odcięcia dla danych w zależności od wykorzystanych w analizie źródeł .....	58
Tabela 7. Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. dniu badania – faza podwójnie zaślepiona .....	63
Tabela 8. Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej – faza podwójnie zaślepiona .....	67
Tabela 9. Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 90. dniu badania – faza podwójnie zaślepiona .....	69
Tabela 10. Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 90. dniu badania w zależności od podtypu EB oraz wielkości rany docelowej – faza podwójnie zaślepiona .....	72
Tabela 11. Częstość występowania zakażenia rany <sup>^</sup> – faza podwójnie zaślepiona .....	74
Tabela 12. Nasilenie ciężkości zakażenia rany – faza podwójnie zaślepiona .....	76
Tabela 13. Zmiana wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona <sup>^</sup> .....	78
Tabela 14. Zmiana w nasileniu świądu w skali Itch Man względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona.....	80

---

Tabela 15. Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona.....	82
Tabela 16. Zmiana odczuwania bólu podstawowego w skali Wong-Baker FACES® względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona^ .....	84
Tabela 17. Zmiana odczuwania bólu podstawowego w skali FLACC względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona^ .....	85
Tabela 18. Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku w skali Wong-Baker FACES® względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona^ ....	87
Tabela 19. Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku w skali FLACC względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona^ .....	88
Tabela 20. Zmiana wyniku w skali BSAP względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona^ .....	90
Tabela 21. Zmiana wielkości rany docelowej względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona .....	91
Tabela 22. Wielkość rany docelowej – faza podwójnie zaślepiona .....	92
Tabela 23. Częstość występowania braku konieczności codziennej zmiany opatrunku – faza podwójnie zaślepiona .....	95
Tabela 24. Zmiana wyniku w skali Wound-QoL u chorych ≥14 lat względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona.....	97
Tabela 25. Zadowolenie z leczenia wg TSQM – faza podwójnie zaślepiona.....	97
<b>Tabela 26. Częstość występowania zakażenia rany – faza przedłużona .....</b>	<b>100</b>
Tabela 27. Nasilenie ciężkości zakażenia rany – faza przedłużona .....	101
Tabela 28. Wynik w skali EBDASI – faza przedłużona .....	102
Tabela 29. Zmiana wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych – faza przedłużona.....	102

---

---

Tabela 30. Zmiana w nasileniu świądu w skali Itch Man względem wartości początkowych – faza przedłużona .....	104
Tabela 31. Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch względem wartości początkowych – faza przedłużona .....	105
Tabela 32. Zmiana odczuwania bólu podstawowego w skali Wong-Baker FACES® względem wartości początkowych – faza przedłużona .....	106
Tabela 33. Zmiana odczuwania bólu podstawowego w skali FLACC względem wartości początkowych – faza przedłużona .....	107
Tabela 34. Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku w skali Wong-Baker FACES® względem wartości początkowych – faza przedłużona .....	107
Tabela 35. Zmiana odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku w skali FLACC względem wartości początkowych – faza przedłużona .....	108
Tabela 36. Wynik w skali BSAP – faza przedłużona .....	109
Tabela 37. Zmiana jakości snu względem wartości początkowych – faza przedłużona .....	111
Tabela 38. Zadowolenie z leczenia wg TSQM – faza przedłużona .....	111
Tabela 39. Zmiana nasilenia choroby oceniana za pomocą wskaźnika lscorEB względem wartości początkowych – faza przedłużona .....	112
Tabela 40. Ocena jakości życia za pomocą skali EQ-5D VAS względem wartości początkowych – faza przedłużona .....	113
Tabela 41. Częstość występowania zgonów – faza podwójnie zaślepią .....	115
Tabela 42. Częstość występowania działań niepożądanych – faza podwójnie zaślepią .....	116
Tabela 43. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – faza podwójnie zaślepią .....	118
Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – faza podwójnie zaślepią .....	121

---



---

Tabela 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z powikłaniem rany – faza podwójnie zaślepiona.....	124
Tabela 46. Częstość występowania zgonów spowodowanych ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi – faza przedłużona.....	126
Tabela 47. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem – faza przedłużona ...	127
Tabela 48. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – faza przedłużona .	128
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – faza przedłużona.....	129
Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powikłaniem rany – faza przedłużona .....	132
Tabela 51. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – faza przedłużona .	136
Tabela 52. Zestawienie istotnych zagrożeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Filsuvez® .....	141
Tabela 53. Zestawienie istotnych potencjalnych zagrożeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Filsuvez® .....	143
<b>Tabela 54. Zestawienie brakujących danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Filsuvez® .....</b>	<b>145</b>
Tabela 55. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Filsuvez® .....	147
Tabela 56. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych produktem leczniczym Filsuvez® .	150
Tabela 57. Korelacja Pearsona pomiędzy wynikiem EBDASI i Wong Baker FACES® .....	170
Tabela 58. Korelacja Pearsona pomiędzy wynikiem BSAP i Wong Baker FACES® .....	171
Tabela 59. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	171

---

---

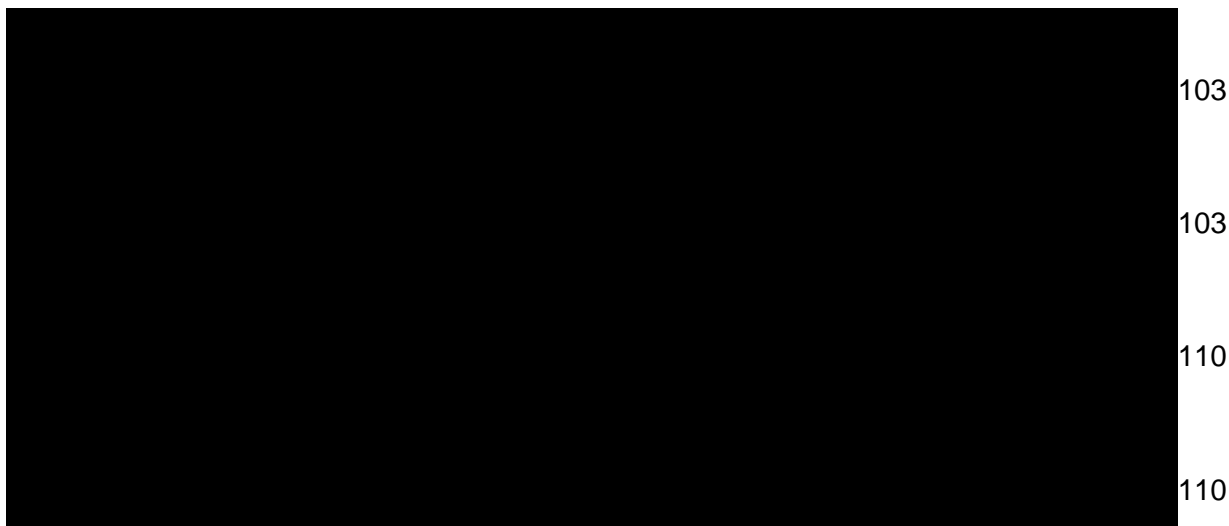
Tabela 60. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	172
Tabela 61. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – pierwotny przegląd oraz aktualizacja przeglądu .....	178
Tabela 62. Kryteria Cook.....	181
Tabela 63. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	181
Tabela 64. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	181
Tabela 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0).....	182
Tabela 66. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	186
Tabela 67. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	187
Tabela 68. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	187
Tabela 69. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	188

---

## 13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	25
Rysunek 2. Schemat badania <i>EASE</i> .....	30
Rysunek 3. Kolejność testowania hierarchicznego w badaniu <i>EASE</i> .....	56
Rysunek 4. Odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w 45. dniu badania – faza podwójnie zaślepiona.....	64
Rysunek 5. Skumulowana częstość występowania pierwszego docelowego zamknięcia rany obliczona metodą Kaplana-Meiera z podziałem na grupy .....	65
Rysunek 6. Odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej w 90. dniu badania – faza podwójnie zaślepiona.....	70
Rysunek 7. Odsetek chorych z pierwszym całkowitym zamknięciem rany docelowej – faza podwójnie zaślepiona .....	70
Rysunek 8. Zmiana wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych .....	78
Rysunek 9. Zmiana w nasileniu świądu w skali Itch Man względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona.....	80
Rysunek 10. Zmiana w nasileniu świądu w skali Leuven Itch względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona.....	83
Rysunek 11. Zmiana w odczuwaniu bólu podstawowego względem wartości początkowych u chorych < 4 r.ż. – faza podwójnie zaślepiona^ .....	86
Rysunek 12. Procentowa zmiana wielkości rany docelowej w czasie 90 dni względem wartości początkowych – faza podwójnie zaślepiona.....	91
Rysunek 13. Średnia wielkość rany docelowej – faza podwójnie zaślepiona .....	93
Rysunek 14. Zmiana tygodniowej częstości zmiany opatrunku względem wartości początkowej – faza podwójnie zaślepiona .....	94

Rysunek 15. Zadowolenie/niezadowolenie chorych z leczenia ocenione za pomocą  
 kwestionariusza TSQM u chorych w wieku  $\geq 14$  lat – faza podwójnie  
 zaślepiona .....98



Rysunek 20. Analiza pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w podgrupach –  
 faza podwójnie zaślepiona .....169

## 14. Bibliografia

### 14.1. Publikacje włączone w ramach przeglądów systematycznych dla Oleogel-S10 (wg PRISMA)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ab. konf. Murell 2022	Murrell D.F., Bruckner A.L., Davis C. i in., Correlation between wound burden and procedural pain in patients with EB ≥4 years of age: An exploratory analysis from the EASE study, Journal of the American Academy of Dermatology 2022, 87(3):AB152
ab. konf. Murell 2023	Murrell D., Bruckner A.L., Sprecher E. i in., Oleogel-S10 (birch triterpenes) in the treatment of epidermolysis bullosa wounds: 24-month efficacy and safety data from the EASE study, British Journal of Dermatology 2023, 188(Suppl 4):iv68-iv69
ADR 2023	ADRReports, <a href="http://www.adrreports.eu/pl/search.html">http://www.adrreports.eu/pl/search.html</a> (data dostępu: 03.12.2023 r.)
ChPL Filsuvez®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Filsuvez®, <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.10.2024 r.)
EMA EPAR 2022	European Medicines Agency, Assessment report Filsuvez®, EMA 2022 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filsuvez-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filsuvez-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 30.10.2024 r.)
EMA EPAR 2023	European Medicines Agency, Assessment report Filsuvez®, EMA 2023 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/filsuvez-h-c-005035-ii-0006-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/filsuvez-h-c-005035-ii-0006-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> (data dostępu: 30.10.2024 r.)
EMA RMP 2022	European Medicines Agency, Risk Management Plan Summary 2022, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/filsuvez-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/filsuvez-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a> (data dostępu: 14.12.2023 r.)
FDA 2023	Food and Drug Administration, FILSUVEZ® (birch triterpenes) topical gel Initial U.S., 2023
Kern 2023	Kern J.S., Sprecher E., Fernandez M.F. i in., EASE investigators. Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study, Br J Dermatol 2023, 188(1):12-21
NICE 2023	National Institute For Health And Care Excellence, Highly Specialised Technology Birch bark extract for treating skin wounds associated with dystrophic and junctional epidermolysis bullosa [ID1505] Committee Papers, 2023, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst28/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/hst28/documents/committee-papers</a> (data dostępu: 09.01.2024 r.)
WHO UMC 2023	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 03.12.2023 r.)

## 14.2. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
AOTMiT 2019	Staćzak-Mrozek K., Biłant E., Mućka K., QALY jako miara jakości życia, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 2019, <a href="https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/6.%20QALY%20jako%20miara%20jako%20C5%9Bci%20%20C5%BCyca.pdf">https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/6.%20QALY%20jako%20miara%20jako%20C5%9Bci%20%20C5%BCyca.pdf</a> (data dostępu: 09.01.2024 r.)
APD Filsuvez®	Analiza problemu decyzyjnego, 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, MAHTA, Warszawa 2023
Bruckner 2018	Bruckner A.L, Fairclough D.L, Feinstein J.A. i in., Reliability and validity of the instrument for scoring clinical outcomes of research for epidermolysis bullosa (IscorEB). <i>Br J Dermatol.</i> 2018 May;178(5):1128-1134
Cohen 2008	Cohen L.L, Lemanek K., Blount R.L. i in., Evidence-based assessment of pediatric pain, <i>J Pediatr Psychol.</i> 2008, 33(9):939-55
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Diem 2020	Diem A., Wertheim-Tysarowska K., Malka M. i in., Epidermolysis bullosa. Przewodnik dla chorych i rodziców, EB Polska 2020, <a href="https://www.molnlycke.pl/SysSiteAssets/master-and-local-markets/documents/eb-handbook-master.pdf">https://www.molnlycke.pl/SysSiteAssets/master-and-local-markets/documents/eb-handbook-master.pdf</a> (data dostępu: 25.04.2024 r.)
EASE (Kern 2019)	Kern J.S., Schwieger-Briel A., Löwe S., i in., Oleogel-S10 Phase 3 study "EASE" for epidermolysis bullosa: Study design and rationale, <i>Trials</i> 2019, 20 (1): 350
FDA 2001	FDA Wound Healing Clinical Focus Group, Guidance for industry: chronic cutaneous ulcer and burn wounds-developing products for treatment, <i>Wound Repair Regen.</i> 2001, 9(4):258-68
FDA 2019	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations Guidance for Industry, FDA 2019 <a href="https://www.fda.gov/media/128419/download">https://www.fda.gov/media/128419/download</a> (data dostępu: 04.12.2023 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. <i>JAMA Dermatol.</i> 2018;155(2):196–203.
Gould 2020	Gould LJ, Liu J, Wan R. i in., Evidence supporting wound care end points relevant to clinical practice and patients' lives. Part 3: The Patient Survey, <i>Wound Repair Regen</i> 2021, 29(1): 60-69
Higgins 2023	Higgins J.P.T., Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 04.12.2023 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
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
Merkel 1997	Merkel S.I., Voepel-Lewis T., Shayevitz J.R. i in., The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children, <i>Pediatr Nurs.</i> 1997, 23(3):293-297
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), <a href="http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable">http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable</a> (data dostępu: 18.01.2014 r.)
Morris 2012	Morris V., Murphy L.M., Rosenberg M. i in., 3rd, Meyer WJ 3rd. Itch assessment scale for the pediatric burn survivor, <i>J Burn Care Res.</i> 2012, 33(3):419-24
NICE 2023a	National Institute For Health And Care Excellence, Birch bark extract for treating epidermolysis bullosa 2023, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst28/resources/birch-bark-extract-for-treating-epidermolysis-bullosa-pdf-50216326033093">https://www.nice.org.uk/guidance/hst28/resources/birch-bark-extract-for-treating-epidermolysis-bullosa-pdf-50216326033093</a> (data dostępu: 27.11.2023 r.)
Nita 2021	Nita M., Pliszczczyński J., Kosieradzki M. i in., Review of the Latest Methods of Epidermolysis Bullosa and Other Chronic Wounds Treatment Including BIOOPA Dressing, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2021, 11:1469–1480
Papanikolaou 2021	Papanikolaou M., Onoufriadis A., Mellerio J. E. i in., Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. <i>British Journal of Dermatology</i> 2021, 184(5), 816-825
PRISMA 2020	PRISMA Statement, <i>PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources</i> , <a href="http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram">http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram</a> , (data dostępu: 13.03.2024 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 oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych. Opracowanie analityczne, Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego 2023, 8:1-62
RoB2	Higgins J., Savović J., Page M., Sterne J., Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET), Version of 22 August 2019, 1-24d
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 18.01.2024 r.)
Snauvaert 2014	Snauwaert J.J., Yuen W.Y., Jonkman M.F. i in., Burden of itch in epidermolysis bullosa, Br J Dermatol. 2014, 171(1):73-78
Topp 2021	Topp J., Blome C., Augustin M. i in., Determining the Minimal Important Difference for the Wound-QoL Questionnaire. Patient Prefer Adherence. 2021, 15:1571-1578
TSQM 2023	IQVIA, Kwestionariusz TSQM, 2023, <a href="https://www.iqvia.com/solutions/research-and-development/consulting/patient-centered-endpoints/clinical-outcome-assessments-coa/tsqm">https://www.iqvia.com/solutions/research-and-development/consulting/patient-centered-endpoints/clinical-outcome-assessments-coa/tsqm</a> (data dostępu: 18.01.2024r.)
UHN 2018	University Health Network, <a href="https://cancerpedia.ca/chapters/ClinicalManagement.pdf">https://cancerpedia.ca/chapters/ClinicalManagement.pdf</a> (data dostępu: 06.02.2024 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)