



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej)

we wskazaniu

leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.0.5.2024

Data ukończenia: 5.11.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amryt Pharmaceuticals DAC).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amryt Pharmaceuticals DAC

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
CCM	interwencje w ramach aktualnej praktyki klinicznej (ang. current clinical management)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDEB	postać dystroficzna, dominująca pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dominant dystrophic epidermolysis bullosa)
DEB	dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa)
DEBRA	Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association
EB	pęcherzowe oddzielanie się naskórka (łac. epidermolysis bullosa)
EBDASI	Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index
EBS	pęcherzowe oddzielanie się naskórka – postać prosta (EB simplex)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European public assessment report
EQ-5D	Euro-Quality of Life Questionnaire
ERN	Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich i Niezdiagnozowanych Chorób Skóry (ang. European Reference Network for Rare and Undiagnosed Skin Diseases)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IscorEB	Instrument for Scoring Clinical Outcomes of Research for Epidermolysis Bullosa
ITT	populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat)
JEB	graniczne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa)
KEB	typ mieszany pęcherzowego oddzielania się naskórka
KK/KW	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a

LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N/O	nie osiągnięto
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Oleogel-S10 + CCM	technologia wnioskowana Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej) oraz aktualna praktyka kliniczna
OR	iloraz szans
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTLR	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDEB	postać dystroficzna, recesywna pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. recessive dystrophic epidermolysis bullosa)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	ryzyko względne
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	10
3.2. Problem zdrowotny.....	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	12
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	12
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	23
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	23
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	28
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	28
5. Ocena analizy ekonomicznej	30
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	30
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	30

5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	30
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	31
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	31
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	32
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	32
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	33
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	33
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	34
5.3.3.	Ocena walidacji.....	34
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	34
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	35
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	35
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	35
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	35
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	35
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	37
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	38
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	38
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	39
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	40
8.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	42
9.	Kluczowe informacje i wnioski	43
10.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	46
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	47
12.	Źródła.....	48

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 07.08.2024 r.
PLR.4500.1860.2024.7.ZLE

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej), żel, 100 mg/g, tuba 23,4 g, 30 szt., GTIN 05397203001473

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Włochy

Wnioskodawca:

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.08.2024 r., znak PLR.4500.1860.2024.7.ZLE (data wpływu do AOTMiT 30.08.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej), żel, 100 mg/g, tuba 23,4 g, 30 szt., GTIN 05397203001473 w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.09.2024 r. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 31.10.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Filsuvez (Oleogel-S10) w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., Warszawa 2024
- 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 kliniczna, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., Warszawa 2024
- 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 ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., Warszawa 2024
- 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 wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., Warszawa 2024
- 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. Uzupełnienie analiz HTA, MAHTA sp. z o.o., Warszawa 31.10.2024 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej), żel, 100 mg/g, tuba 23,4 g, 30 szt., GTIN 05397203001473
Kod ATC	D03AX13, preparaty do leczenia ran i owrzodzeń, inne preparaty powodujące bliznowacenie
Substancja czynna	Ekstrakt kory brzozonej – Oleogel-S10 (z gatunków <i>Betula pendula</i> Roth, <i>Betula pubescens</i> Ehrh., a także mieszańców obu gatunków, kory [odpowiednik 0,5-1,0 g kory brzozonej], w tym 84-95 mg triterpenów, obliczonych jako suma betuliny, kwasu betulinowego, erytrodiolu, lupeolu i kwasu oleanolowego).
Droga podania	Wyłącznie do stosowania na skórę (na oczyszczoną ranę).
Dawkowanie	Żel należy nakładać na powierzchnię rany na grubość około 1 mm i przykryć jałowym, nieprzyklepnym opatrunkiem lub nałożyć żel na opatrunek, tak aby żel był w bezpośrednim kontakcie z raną. Żel nie powinien być stosowany oszczędnie. Nie należy go wcierać. Żel powinien być ponownie nakładany przy każdej zmianie opatrunku rany. Maksymalna całkowita powierzchnia ran leczonych w badaniach klinicznych wynosiła 5 300 cm ² , z medianą całkowitej powierzchni rany wynoszącą 735 cm ² . Jeśli objawy utrzymują się lub nasilają się po zastosowaniu, lub jeśli wystąpią powikłania rany, przed kontynuacją leczenia stan pacjenta powinien zostać w pełni klinicznie oceniony, a następnie pacjent powinien być regularnie poddawany ponownej ocenie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Analizy hodowli komórkowych z użyciem ludzkich pierwotnych keratynocytów i fibroblastów oraz badania <i>ex vivo</i> z użyciem skóry świni wykazują, że ekstrakt zawierający jako główny składnik betulinę moduluje działanie mediatorów stanu zapalnego i są związane z aktywacją szlaków wewnątrzkomórkowych, o których wiadomo, że uczestniczą w różnicowaniu i migracji keratynocytów oraz gojeniu się i zamykaniu ran. Dokładny mechanizm działania produktu leczniczego Filsuvez w gojeniu się rany nie jest znany.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych.

Źródło: ChPL Filsuvez

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej: 21.06.2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych.
Status leku sierocego	TAK (EU/3/10/845; 23.02.2011)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na stronie internetowej EMA.

Źródło: ChPL Filsuvez

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Filsuvez w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych był poddany ocenie przez Agencję w 2023 roku jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), ostatecznie nie został uwzględniony na wykazie TLI.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]		
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań		
Poziom odpłatności	ryczałt		
Grupa limitowa	nowa		
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe. Treść wskazania zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami.

[REDACTED]		
------------	--	--

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka, EB (łac. epidermolysis bullosa) (ICD-10 Q81) to dziedziczna, heterogenna grupa chorób rzadkich, należących do genodermatoz. Charakteryzuje się kruchością śluzówki i tworzeniem pęcherzy, indukowanych nierzadko minimalnym urazem. Opisano szerokie spektrum fenotypowe, z potencjalnie ciężkimi objawami pozaskórnymi i wysoką śmiertelnością. Rozpoznano ponad 30 podtypów choroby, które pogrupowano w cztery główne kategorie, odzwierciedlające m.in. nieprawidłowości na poziomie molekularnym, tj. EB simplex (postać prosta, EBS), postać graniczną EB, postać dystroficzną EB oraz zespół Kindlera.

Epidemiologia

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

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) jest chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny lub autosomalny dominujący, obejmującą skórę i paznokcie, pojawiającą się zwykle po urodzeniu. DEB dzieli się na dwa główne typy w zależności od wzorca dziedziczenia:

- postać dystroficzna, recesywna pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. recessive dystrophic epidermolysis bullosa, RDEB);
- postać dystroficzna, dominująca pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dominant dystrophic epidermolysis bullosa, DDEB)

Każdy typ dzieli się na wiele podtypów klinicznych. Brak historii rodzinnej w kierunku DEB nie wyklucza rozpoznania.

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

Leczenie

Aktualne postępowanie kliniczne obejmuje stosowanie opatrunków (ang. current clinical management, CCM). Nowe pęcherze powinny być nakłuwane, osuszane i w większości przypadków zaopatrzone w nieprzylegający opatrunek np. typu mepitel. Rany powinny być traktowane preparatami na bazie argosulfanu. Stosowane są także preparaty na bazie azotanu srebra, a także zabiegi elektrokoagulacji lub autologicznych przeszczepów skóry. Towarzyszące infekcje leczy się za pomocą antybiotyków i środków antyseptycznych. Niemowlęta i dzieci mogą wymagać podaży płynów i elektrolitów oraz wsparcia żywieniowego, w tym gastrostomii. W drugiej dekadzie życia należy zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego.

Rokowanie

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

Źródło: raport AOTMiT TLI Filsuvez 8/2023

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 Q81 w ostatnich 10 latach.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem pęcherzowe oddzielanie naskórka (ICD-10 Q81 wraz z podkodami) w okresie 2014-2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery PESEL)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10 Q81 wraz z podkodami	< 18 lat	170	170	191	182	198	212	181	210	232	244
	≥ 18 lat	174	157	168	155	189	174	146	180	207	215
	Ogółem	341	325	355	334	385	385	323	387	437	458

3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 5. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których Filsuvez byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
prof. Aleksandra Lesiak KW w dz. dermatologii i wenerologii	Dystroficzna postać EB – 100 Graniczna postać EB – 14 EB simplex – 61	Dystroficzna postać EB – 6 Graniczna postać EB – 2-3 EB simplex – 6-8	Dystroficzna postać EB – 80% Graniczna postać EB – 80% EB simplex – 0	Rejestr IMiDz
prof. Irena Walecka-Herniczek KW w dz. dermatologii i wenerologii	Dystroficzna postać EB – 100 Graniczna postać EB – 14 EB simplex – 61	Dystroficzna postać EB – 6 Graniczna postać EB – 2-3 EB simplex – 6-8	Dystroficzna postać EB – 80% Graniczna postać EB – 80% EB simplex – 0	Rejestr IMiDz
dr Katarzyna Wertheim-Tysarowska Instytut Matki i Dziecka (IMiDz)	Dokładana liczba chorych nie jest znana wg *Raportu AOTMiT: 80 chorych (w tym 24 dorosłych i 56 dzieci) **Dane z literatury pozwalają oszacować populację na 95 chorych z postacią dystroficzną (DEB) i 19 z graniczną (JEB)	**2-3	80%	*Raport AOTMiT8/2023 **Khanna D., Bardhan A. 2024

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których Filsuvez byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
dr hab. Danuta Nowicka KW w dz. dermatologii i wenerologii	Zgodnie z piśmiennictwem częstość występowania EB wynosi 10 przypadków na milion, w tym postać dystroficzna to 25%, a postać 5% graniczna. Opierając się na tych danych można oszacować populację spełniającą wskazania rejestracyjne na ok. 100 chorych (1).	(2) Postać dystroficzna: 1/350 000 do 1/490 000 żywych urodzeń. Postać graniczna: 1/490 000 żywych urodzeń. Co daje łącznie 2-3 nowych chorych rocznie.	100%	(1) Oszacowanie na podstawie publikacji „Epidemolysis bullosa” Khanna, Bardhan 2024 (2) K. Wertheim-Tysarowska, C. Kowalewski, Epidemolysis bullosa – pęcherzowe oddzielenie się naskórka, 2014
prof. Witold Owczarek KK w dz. dermatologii i wenerologii	Dokładana liczba chorych nie jest znana wg *Raportu AOTMiT: 80 chorych (w tym 24 dorosłych i 56 dzieci) **Dane z literatury pozwalają oszacować populację na 95 chorych z postacią dystroficzną (DEB) i 19 z graniczną (JEB)	**2-3	80%	*Raport AOTMiT8/20 **Khanna D., Bardhan A. 2024

KK/KW, Konsultant Krajowy/Wojewódzka

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk>)
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>)
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/)
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>)
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (<https://www.ptderm.pl/>)
- National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org/>);
- Orphanet (www.orpha.net)
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net>);

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: „epidermolysis bullosa”, „dystrophic epidermolysis bullosa”, „junctional epidermolysis bullosa”, „pęcherzowe oddzielanie się naskórka”, „epidermolysis bullosa guidelines”, „EB guidelines”, „dystrophic epidermolysis bullosa guidelines”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.08.2024 r.

Odnaleziono polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran z 2020 roku oraz 2 rekomendacje zagraniczne (ERN 2021 i DEBRA 2017).

Aktualnie nie ma polskich wytycznych dotyczących leczenia EB, w związku z tym przedstawiono kluczowe informacje z wytycznych PTLR dotyczące leczenia przewlekłych ran. Rekomendacje ERN 2021 i DEBRA 2017 u pacjentów z EB zalecają stosowanie różnego rodzaju opatrunków, kąpiele solankowe oraz kontrole bólu farmakologicznymi i niefarmakologicznymi środkami.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne krajowe	
PTLR 2020 (Polska)	<p>Schemat postępowania w leczeniu ran przewlekłych – strategia TIME</p> <p>Podstawą procesu terapeutycznego jest właściwe opracowanie i leczenie miejscowe rany zgodnie ze strategią określaną akronimem TIME czyli zbiór zasad obejmujących:</p> <p>T (tissue debridement) – ocenę stanu rany i jej oczyszczenie,</p> <p>I (infection and inflammation control) – kontrolę infekcji i rozwoju procesu zapalnego,</p> <p>M (moisture balance) – utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności w ranie,</p> <p>E (edges, epidermization stimulation) – ochronę brzegów rany oraz stymulację naskórkowania.</p> <p>Poszczególne składowe strategii TIME powinny być stosowane równocześnie niezależnie od procesu gojenia, ze szczególnym naciskiem na ten element, który w danym momencie stanowi największy problem.</p> <p>Dobierając typ opatrunku, należy uwzględnić ilość wysięku w ranie, ponieważ jego zadaniem jest również utrzymanie optymalnego poziomu wilgotności. W przypadku obfitego wysięku poza opatrunkiem o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych należy zastosować opatrunek o dużej chłonności (tzw. superabsorbent), który absorbuje wysięk i zmniejsza wtórne namnażanie się bakterii w łóżysku rany. W ranach zakażonych zaleca się stosowanie specjalistycznych opatrunków. Wskazane jest stosowanie różnorodnych produktów zawierających substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, które jednocześnie pozwolą na utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności rany i chronią jej brzegi przed maceracją, a także wykazują aktywność przeciwbiofilmową. Po aplikacji opatrunku powinien dobrze wypełniać łóżysko rany, co pozwala na jej izolację od środowiska zewnętrznego. Niekiedy jednak może to powodować trudności w zmianie opatrunku, dlatego zaleca się nasączenie go roztworem lawaseptyku w celu ograniczenia dolegliwości bólowych.</p> <p>U pacjentów z ranami z ryzykiem zakażenia wytyczne wymieniają min. opatrunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opatrunki hydrowłókniste (mają zdolność absorpcji wysięku, po czym ulegają przemianie w spójny żel, dzięki czemu chronią tkanki przed maceracją. Pozwala to na dokładne przyleganie do łóżyska rany

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>i umożliwia utrzymanie wilgotnego środowiska, a tym samym pobudza proces oczyszczania autolitycznego i zapewnia optymalne warunki dla gojenia się rany);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opatrunki hydrokoloidowe (wskazane są do ran suchych, bez cech zakażenia, jednak poprzez upłynianie suchych tkanek martwiczych pozwalają często na odkrycie znajdujących się pod nimi zakażonych mas martwicy wilgotnej); • Opatrunki piankowe (poliuretanowe), które również charakteryzuje wysoka chłonność. Zapewniają one optymalny poziom wilgotności w ranie, a dodatkowo mają właściwości termoizolacyjne. Opatrunki piankowe są szczególnie zalecane w fazie oczyszczania rany oraz w przypadku występowania obfitego wysięku. Mogą zawierać jony srebra); <p>Ważnym aspektem leczenia ran przewlekłych jest monitorowanie bólu i właściwe jego leczenie. W celu uśmierzania bólu należy stosować politerapię złożoną z niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i słabych lub silnych opioidów, z lekami wspomagającymi lub bez nich. Zwykle należy zaczynać od preparatów zaliczanych do pierwszego stopnia drabiny analgetycznej – NLPZ (ketoprofen, ibuprofen, naproksen lub metamizol), drugiego stopnia – słabe opioidy (chlorowodorek tramadolu, kodeina, tapentadol) lub silne opioidy (morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina). Należy również pamiętać o eliminacji bólu przebijającego i gdy jest to konieczne, włączyć silne leki działające szybko i krótkotrwanie. Równie istotny jest komfort pacjenta i ograniczenie dolegliwości bólowych w trakcie zabiegów oczyszczania rany, w czym mogą pomóc środki znieczulające miejscowo w postaci żelu i/lub przymoczek.</p>
Wytyczne zagraniczne	
ERN 2021 (Europa)	<p>Leczenie ran w przebiegu EB obejmuje stosowanie opatrunków. Przy wyborze opatrunków należy wziąć pod uwagę charakterystykę rany: miejsce, wysięk, wystąpienie zakażenia, wiek pacjenta, a także preferencje pacjenta/rodzica.</p> <p>Główne rodzaje opatrunków stosowanych w pęcherzowym oddzieleniu się naskórka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieprzywierające opatrunki z warstwą kontaktową; • opatrunki piankowe; • opatrunki hydrożelowe; • opatrunki z hydrofibry; • opatrunki alginianowe (wapniowe lub wapniowo-sodowe); • opatrunki antybakteryjne. <p>Rany w przebiegu EB powodują silny ból, który jest jednym z najbardziej wyniszczających objawów choroby, powodując obniżenie jakości życia. Nieleczony ból może negatywnie wpływać na rozwój ośrodkowego układu nerwowego, mając długotrwałe konsekwencje psychologiczne.</p> <p>Leczenie bólu nocyceptywnego lub neuropatycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku łagodnego bólu można stosować nieopiodowe leki przeciwbólowe (np. paracetamol, ibuprofen); - w przypadku bólu o nasileniu umiarkowanym lub silnym stosuje się <ul style="list-style-type: none"> • opioidowe leki przeciwbólowe (np. nefopam, tramadol, morfina, oksykodon, metadon). Opioidy mogą nasilać świąd (z wyjątkiem metadonu) i zaparcia. Opioidy donosowe i przepoliczkowe, takie jak fentanyl mogą być krótkotrwanie stosowane, gdy inne drogi leczenia są niedostępne. • miejscowe środki znieczulające mogą być stosowane do pobierania krwi i biopsji skóry, • w przypadku bólu przewlekłego, pochodzenia neuropatycznego stosowane są amitryptylina lub leki przeciwpadaczkowe, np. gabapentyna, • praktyki nefarmakologiczne i terapie psychologiczne, takie jak terapia poznawczo-behawioralna, trening relaksacji, biofeedback, odwracanie uwagi i techniki oddechowe. <p>Dodatkowo przed zmianą opatrunków należy zastosować odpowiednie znieczulenie. Standardowa premedykacja oparta jest na słabych lub silnych opioidach w celu zapobiegania bólowi oraz benzodiazepinie lub lekach nasennych stosowanych w celu opanowania lęku.</p>
DEBRA (Denyer 2017) (Świat)	<p>W ciężkich przypadkach EB zdolność do gojenia się ran może być ograniczona przez niedożywienie, anemię, świąd i ból. Należy stosować opatrunki atraumatyczne, aby zapobiec dalszemu powstawaniu pęcherzy, uszkodzeniom skóry i rany. Podczas usuwania przylegających opatrunków lub ubrań należy stosować silikonowe środki do usuwania kleju medycznego. Nienaruszone pęcherze powinny być opatrzone i zdrenowane [D4].</p> <p>Optymalne leczenie bólu ma zasadnicze znaczenie dla pacjentów ze wszystkimi postaciami EB i obejmuje farmakologiczne i nefarmakologiczne interwencje [D4].</p> <p>U pacjentów z ciężką postacią EB występuje wysokie ryzyko raka płaskonabłonkowego (SCC). Zasadnicze znaczenie ma regularne monitorowanie i biopsja podejrzanych obszarów [D4].</p> <p>Produkty stosowane w leczeniu ran, o potwierdzonej skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miękki silikonowy opatrunek (pomimo braku oceny produktu, szeroko stosowany i akceptowany w leczeniu pęcherzowego oddzielenia się naskórka) [4D]; • Polimerowy opatrunek (ograniczona liczba chorych i dowody ze studium przypadku w stosowaniu polimerowych opatrunków) [3D];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Miód (studium przypadku pojedynczego chorego z całkowitym wygojeniem się opornej rany, niereagującej na wcześniejsze interwencje) [3D]; • Kąpiele solankowe zmniejszające ból (opinia eksperta z 2010 r. Retrospektywne badanie obserwacyjne z 2015 r., w którym 21 chorych wykazało znaczne zmniejszenie bólu i pewne zmniejszenie innych objawów związanych z raną) [2+C/√]; • Lipidowo-koloidowy opatrunek (w badaniu obejmującym 20 chorych z różnymi postaciami EB zgłoszono poprawę jakości życia i gojenia ran) [3D]; • Opatrunki biologiczne, w tym alloprzeszczepy ze zwłok, błona owodniowa, żel z płytek krwi pępowinowej, alloprzeszczepy hodowanych keratynocytów, substytut skóry kolagenu typu 1, niebiologiczne substytuty skóry* (wiele interwencji obejmowało niewielką liczbę chorych lub było pojedynczymi studiami przypadków, z wyjątkiem niektórych badań dotyczących zastępowania sztucznej skóry, które obejmowały większą liczbę chorych. We wszystkich zgłoszono poprawę gojenia i/lub zmniejszenie objawów związanych z raną. W jednym z badań, dotyczących hodowanych alloprzeszczepów keratynocytów odnotowano niewielką korzyść kliniczną z ich stosowania) [2+/3C/D]; • Żel keratynowy (w jednym z badań, spośród 10 chorych z różnorodnymi formami uogólnionego EB 6 chorych zgłosiło szybsze gojenie, u 2 chorych żel był nieskuteczny, a 2 chorych zgłosiło zwiększony świąd. W kolejnym badaniu, u jednego chorego nastąpiła poprawa w gojeniu. W przypadkach, w których gojenie zgłaszano szybciej, leczone obszary uważano za bardziej odporne na uszkodzenia) [3D]; • Ogólnoustrojowy czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)* (w badaniu pilotażowym obejmującym 7 chorych z DEB u wszystkich wykazano redukcję wielkości rany i częstości powstawania pęcherzy/erozji) [2+C]; • Toksyna botulinowa* (w serii przypadków pacjentów z EB, n=6 raportowano pewną poprawę w objawach w obrębie nóg [D2+]; • Ablacyjny zabieg z użyciem lasera frakcyjnego, metoda resurfacing* (studium przypadku jednego chorego, leczenie rany przewlekłej prowadzące do prawie całkowitego wygojenia po 8 tygodniach) [3D]; • Ogólnoustrojowy trimetoprim (w prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym PLC badaniu naprzemiennym, w którym wzięło udział 7 chorych z RDEB z 42 ranami, 6 chorych wykazało ponad 50% zmniejszenie rozmiaru rany przewlekłej. W grupie kontrolnej 2 z 7 chorych wykazało podobny wynik. Wyniki badania są ograniczone ze względu na jego małą liczebność) [2+C]; • Gencjana (Fiolet gencjanowy)* u chorych z odmianą non-Herlitz granicznej postaci pęcherzowego oddzielania się naskórka (w randomizowanym, kontrolowanym badaniu pilotażowym, (n=5) odnotowano zmniejszenie powstawania pęcherzy. Wyniki badania są ograniczone ze względu na jego małą liczebność) [2+D]; • Przeszczepianie skóry metodą punch grafting* u chorych z odmianą non-Herlitz granicznej postaci pęcherzowego oddzielania się naskórka (w retrospektywnej analizie u 4 chorych z 23 zmianami owrzodzeniowymi całkowite wygojenie odnotowano w 16 zmianach, w 7 zmianach nastąpiła poprawa, z czego 2 zmiany powróciły po 3 miesiącach) [3D]; • Doustny 3-galusan epigallokatechiny* (w randomizowanym, krzyżowym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym PLC u 16 chorych z RDEB odnotowano poprawę gojenia i zmniejszenie liczby pęcherzy, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej) [3D]; • Talidomid (w badaniu z udziałem 2 chorych z recesywną postacią DEB wykazano zmniejszenie świądu i lepsze gojenie ran) [3D]; • Kolagen rybi (w ograniczonym studium przypadku wykazano poprawę gojenia) [3D]. <p>*nie stosowane przez grupę opracowującą wytyczne. Zalecenie oparte na opublikowanych dowodach</p> <p><u>Poziomy dowód:</u> 1++ wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego 1+ dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego 1- metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego 2++ wysokiej jakości systematyczne przeglądy badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych/wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowo-skutkowy 2+ dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku błędu systematycznego i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowo-skutkowy 2- badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku błędu systematycznego oraz znacznym ryzyku, że związek nie jest przyczynowo-skutkowy 3 badania nieanalityczne, m.in. opisy przypadków, serie przypadków 4 opinia eksperta</p> <p><u>Siła zalecenia:</u> A – co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione jako 1++ i bezpośrednio stosowane w populacji docelowej lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych jako 1+, bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>B – zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+</i></p> <p><i>C – zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenione jako 2++</i></p> <p><i>D – zbiór dowodów ocenionych na poziomie 3 lub 4; lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2+ lub punkty w obrębie Dobrej Praktyki</i></p> <p>✓ – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne</p>

PTLR, Polskie Towarzystwo Leczenia Ran; ERN, Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich i Niezdiagnozowanych Chorób Skóry (ang. European Reference Network for Rare and Undiagnosed Skin Diseases); DEBRA, Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 7. Opinie eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych

Ekspert kliniczny	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Źródło informacji
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
prof. Aleksandra Lesiak KW w dz. dermatologii i wenerologii	brak leczenia	n/a	n/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	opatrzywanie ran	100%	100% pacjentów, ale zmniejszenie częstości potrzeby zmiany opatrunków	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nielimitowane świadczenie zdrowotne
prof. Irena Walecka-Herniczek KW w dz. dermatologii i wenerologii	opatrunki	100%	100%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Refundowane
	postępowanie zgodne z wytycznymi PTLR			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	PTLR 2000
dr Katarzyna Wertheim-Tysarowska Instytut Matki i Dziecka	opatrunki	100%	100%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Refundowane
	postępowanie zgodne z wytycznymi PTLR			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	PTLR 2000
dr hab. Danuta Nowicka KW w dz. dermatologii i wenerologii	opatrunki	100%	100%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Skin and Wound Care in Epidermolysis Bullosa 2017
prof. Witold Owczarek KK w dz. dermatologii i wenerologii	opatrunki	100%	100%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Refundowane
	postępowanie zgodne z wytycznymi PTLR			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	PTLR 2000

KK/KW, Konsultant Krajowy/Wojewódzka

3.5. Refundowane technologie medyczne

Aktualnie nie jest refundowana żadna technologia lekowa w omawianym wskazaniu.

Obecnie w Polsce, chorzy na EB, mają dostęp do nieodpłatnego świadczenia w ramach leczenia pęcherzowego oddzielania się naskórka na podstawie zarządzenia nr 190/2023/DSOZ oraz 102/2019/DSOZ. W ramach świadczeń chory ma prawo do konsultacji lekarskich i otrzymania opatrunków specjalistycznych znajdujących się na liście refundacyjnej. Refundacja możliwa jest w ramach wykazu leków refundowanych z listy A3 „Wyroby medyczne dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem bezpłatnie dla pacjentów z EB dostępne są 198 różnego rodzaju wyroby/opatrunki.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Interwencje stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej (CCM, ang. current clinical management)	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 stanowiącą zbiór interwencji CCM. 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.	Wybór prawidłowy, zgodny z aktualną wiedzą medyczną i statusem refundacyjnym.

CCM, aktualna praktyka kliniczna; EB, pęcherzowe oddzielanie się naskórka

Komentarz analityków Agencji

Wśród rekomendowanych opcji terapeutycznych w aktualnych wytycznych klinicznych zaleca się głównie odpowiednią pielęgnację ciała i kontrolę gojenia się pęcherzy, stosowanie odpowiednich opatrunków, aby uniknąć powikłań m.in. w postaci zakażeń ran. W celu nauczenia się życia z chorobą pomocna jest również złożona terapia zajęciowa. Należy chronić skórę przed uszkodzeniem, a w razie potrzeby stosować środki przeciwbólowe. Czasem konieczne są zabiegi chirurgiczne, np. w przypadku rozwoju raka skóry. Wśród refundowanych opcji wspomagających leczenie EB w ramach aktualnej praktyki klinicznej stosuje się głównie opatrunki antyadhezyjne.

W związku z powyższym wybór technologii alternatywnej, tj. interwencji stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej (CCM, ang. current clinical management), jest prawidłowy.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z ranami o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB); wiek ≥ 6 mies.; 	<ul style="list-style-type: none"> niespełnienie kryteriów włączenia 	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Filsuvez w postaci żelu, zawierającego 100 mg ekstraktu; dawkowanie zgodnie z ChPL Filsuvez: <ul style="list-style-type: none"> żel należy nakładać na powierzchnię rany na grubość ok. 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. 	<ul style="list-style-type: none"> inna niż wymieniona w kryteriach włączenia 	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> CCM, obejmujące opatrunki antyadhezyjne, np. Mepitel oraz preparaty przeciwbakteryjne, np. sulfatiazol srebra. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie możliwe wykonanie porównania. 	<ul style="list-style-type: none"> niezgodne z założonymi 	-
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych na DEB i JEB, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (punkty końcowe związane z zamknięciem rany docelowej; obciążeniem ciała ranami, częstością zmiany opatrunku, zakażeniem rany); jakość życia (odczuwanie bólu, świądu, jakość snu, zadowolenie z leczenia); profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 	<ul style="list-style-type: none"> niezgodne z założonymi 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz); badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); 	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy niesystematyczne; opisy przypadków; opracowania pogładowe; publikacje w innym języku niż polski/angielski. 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie; • publikacje pełnotekstowe; • 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 j. polskim i angielskim. 		

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa Filsuvezu, dokonano przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library z datą odcięcia – 30.11.2023 r. Dodatkowo w dniu 15.12.2023 r. przeszukano rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register; strony agencji rządowych jak European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) czy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 24.09.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych Agencji nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla Filsuvezu (ekstrakt z kory brzozonej, Oleogel-S10) do analizy klinicznej włączono jedno badanie pierwotne (w tym jego przedłużenie) dot. skuteczności i bezpieczeństwa Oleogel-S10 + CCM w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka u chorych w wieku ≥ 4 roku życia (z możliwością włączenia populacji powyżej 21 dnia życia), tj.:

- **1 RCT o akronimie EASE** fazy 3 z otwartym przedłużeniem badania (NCT03068780; Kern 2023; EMA EPAR 2022; Murrell 2022-2023 ab. konf.; NICE 2023a, dane poufne wnioskodawcy) porównujące Oleogel-S10 + CCM z placebo (PLC) tj. żelem kontrolnym + CCM.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej spełniających kryteria włączenia do analizy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych dot. ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EASE (Kern 2023; EMA EPAR 2022; Murrell 2022-2023 ab. konf.; NICE 2023a, dane poufne wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Typ: RCT fazy 3, kontrolowane placebo z otwartym przedłużeniem badania</p> <p>Liczba ośrodków: 49 (w 26 krajach)</p> <p>Randomizacja: tak, 1:1</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Interwencja: Oleogel-S10+CCM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oleogel-S10 nakładany w warstwie o grubości 1 mm bezpośrednio na rany co najmniej raz na 4 dni, 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 4 r.ż. (możliwe włączenie populacji już powyżej 21 dnia życia, jedynie po potwierdzeniu bezpieczeństwa terapii przez Niezależny Komitet ds. Monitorowania Danych); • podtypy dziedzicznego EB: DEB, JEB, KEB; • obecność rany docelowej (tj. rany EB o częściowej 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowe w 45. dniu badania; <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowe w 90. dniu badania; • czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Amryt Research Limited	<ul style="list-style-type: none"> CCM, tj. interwencje aktualnie stosowane w praktyce klinicznej (ang. current clinical management) jak np. standardowe opatrunki antyadhezyjne czy dostępne i stosowane terapie uznane za najlepszą terapię wspomagającą w analizowanym wskazaniu (np. płynne środki antyseptyczne, antybiotyki ogólnoustrojowe, miejscowe kortykosteroidy etc.).^a <p>Komparator: PLC + CCM</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo (PLC) tj. 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 4 dni. <p>Follow-up dla badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> 90 dni (faza podwójnie zaślepiona), 24 mies. (otwarte przedłużenie badania) <p>Liczba pacjentów: <u>Faza podwójnie zaślepiona</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oleogel-S10+CCM, n=109 PLC+CCM, n=114 <p><u>Faza przedłużona badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oleogel-S10+CCM, n=205 (tj. 100 chorych stosujących Oleogel-S10+CCM od początku badania EASE i 105 z wcześniejszej grupy kontrolnej). 	<p>grubości i powierzchni 10-50 cm² i wieku ≥21 dni i <9 mies.) poza obszarem odbytowo-płciowym;</p> <ul style="list-style-type: none"> pisemna, świadoma zgoda uczestnika i/ lub przedstawiciela prawnego na udział w badaniu; chęć i możliwość uczestnika i/ lub przedstawiciela prawnego do postępowania zgodnie z procedurami i instrukcjami badania; <p>Kryteria wykluczenia: Patrz AKL wnioskodawcy rozdz. 11.5.1.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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 w nasileniu 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) oraz zadowolenie z leczenia (wg TSQM); ocena nasilenia objawów choroby i jakości życia w fazie przedłużonej badania (wg IscorEB i EQ-5D); profil bezpieczeństwa.

a) Szczegółowy opis CCM uwzględnionej w badaniu znajduje się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 3.6.2.

AKL, analiza kliniczna; CCM, aktualne postępowanie kliniczne (opatrunki etc.; ang. current clinical management); EB, pęcherzowe oddzielenie się naskórka; DEB, dystroficzne pęcherzowe oddzielenie się naskórka; JEB, graniczne pęcherzowe oddzielenie się naskórka; KEB, typ mieszany pęcherzowego oddzielenia się naskórka; PLC, placebo

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badania RCT EASE zgodnie z Cochrane RoB2. Zgodnie z ww. oceną badanie EASE (Kern 2023) charakteryzowało się umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego a dla większości domen ryzyko oceniono jako niskie. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z efektu przypisania do interwencji – w badaniu nie przeprowadzono analiz w populacji ITT.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- część wyników z badania EASE nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji (wykorzystywane dane z EMA EPAR 2022, NICE 2023a czy z abstraktów konferencyjnych);
- małe liczebności w podgrupach badania EASE z DDEB (n=20) i z JEB (n=26) oraz 17 chorych w wieku od 0 do 4 lat – istotny wpływ na ograniczoną możliwość wykazania istotności statystycznej dla porównań względem grupy kontrolnej;
- 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;

- 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 (analiza FAS obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych);
- 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 (czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej do 90. dnia leczenia) nie były istotne statystycznie, dlatego wyniki dla kolejnych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych nie są potwierdzające (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). Wnioskodawca podkreśla jednak, że raportowane wyniki w większości liczbowo wskazywały na korzyść Oleogel-S10 a podejście dot. hierarchicznego testowania punktów końcowych choć powszechnie stosowane w badaniach klinicznych to w przypadku EB (specyficznej jednostki chorobowej) ogranicza możliwość wnioskowania w oparciu o wyniki analizy statystycznej;
- ocena nasilenia objawów choroby oraz jakości życia mierzona za pomocą EQ-5D i IscoreEB została uwzględniona jedynie w fazie przedłużonej badania (ograniczone dane i brak danych porównawczych);
- w pierwotnej analizie wykorzystano metodę NRI (ang. non-responder imputation) imputacji brakujących danych (liczba brakujących danych była większa w grupie kontrolnej niż w grupie leczonej Oleogel-S10, dlatego też nie była to analiza konserwatywna). Jak wskazuje wnioskodawca za ważną uznano analizę punktu krytycznego oceniającą odporność na takie odchylenia.

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych lub przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) (jednak jak podkreśla wnioskodawca produkt leczniczy Filsuvez otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21.06.2022 r., tj. stosunkowo niedawno, dlatego też nie opublikowano jeszcze danych RWE);
- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono także opracowań wtórnych.

Komentarz analityków Agencji

Głównym ograniczeniem analizy jest brak istotnych danych klinicznych wskazujących na skuteczność wnioskowanej interwencji w porównaniu z aktualną praktyką w perspektywie długoterminowej (dostępne wyniki w 90 dniu badania EASE – nieistotne statystycznie, a wyniki dla 24 mies. obserwacji w ramach przedłużenia badania EASE dotyczą jednego ramienia Oleogel-S10 bez grupy kontrolnej). Ponadto, populacja włączona do przedmiotowego badania EASE to w dużej mierze uczestnicy powyżej 4 roku życia, jedynie niewielki odsetek badanych był w wieku poniżej 4 lat (<10%).

Mając na uwadze wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego RCT EASE, tj. pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w 45. dniu badania, istotne statystycznie wyniki zaobserwowano dla podtypu RDEB, tj. postać dystroficzna, recesywna pęcherzowego oddzielania się naskórka. Trzeba podkreślić, że podgrupa ta stanowi większość uczestników ww. badania (>70%). W pozostałych podgrupach, tj. DDEB i JEB wyniki nie były istotne statystycznie.

Nie odnaleziono również danych pochodzących z opracowań wtórnych czy badań rzeczywistej praktyki klinicznej wskazujących na skuteczność praktyczną ocenianej interwencji. Jednak tak jak podkreśla wnioskodawca, trzeba mieć na uwadze, że wnioskowane wskazanie jest chorobą rzadką, a terapia została dopuszczona do obrotu pod koniec drugiej połowy 2022 r.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o RCT EASE z otwartym przedłużeniem badania (NCT03068780) porównujące Oleogel-S10 + CCM (technologię wnioskowaną) z placebo (PLC) w formie żelu kontrolnego + CCM, w populacji głównie od 4 roku życia (możliwa kwalifikacja już od 21 dnia życia) z rozpoznaniem dziedzicznego EB i ranami o częściowej grubości.

Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w ww. badaniu znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 4 i 5, natomiast definicje punktów końcowych i wykorzystanych narzędzi pomiaru znajdują się w Tabeli 4 – rozdz. 3.6.2.1.

Charakterystyka populacji

W badaniu EASE (faza podwójnie ślepej próby), do grupy otrzymującej Filsuvez (tj. Oleogel-S10+CCM) przydzielono losowo 109 uczestników, natomiast do grupy kontrolnej otrzymującej żel kontrolny (tj. PLC+CCM) zakwalifikowano 114 osób. Każdy z pacjentów został poinstruowany w zakresie sposobu podawania produktu przez okres 90 dni (nakładanie warstwy o grubości ok. 1 mm na wszystkie rany podczas każdej zmiany opatrunku co 1-4 dni). Podczas randomizacji badacz wybierał jedną ranę jako tzw. ranę docelową (tj. o częściowej grubości o powierzchni 10-50 cm² i obecności od 21 dni do 9 mies. przed badaniami przesiewowymi) do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego badania.

Mediana wieku uczestników badania (n=223) wynosiła 12 lat (zakres: 6 mies. do 81 lat), przy czym ok. 70% badanych stanowiły osoby poniżej 18 r.ż. a ok. 8% z nich było poniżej 4 r.ż. Ponad 60% uczestników było płci męskiej a większość badanych miało niedowagę (ok. 52%). Wśród wszystkich uczestników badania 195 pacjentów miało rozpoznanie DEB (w tym 175 postaci recesywnej – RDEB a 20 postaci dominującej – DDEB), 26 pacjentów – rozpoznanie JEB a 2 pacjentów z postacią prostą EB (wynik przed wdrożeniem poprawki protokołu badania z wykluczonymi uczestnikami EBS, ten podtyp nie jest przedmiotem niniejszej AWA).

Dane demograficzne pacjentów i charakterystyka wyjściowa były na ogół dobrze zrównoważone między obiema grupami. Jednak w podgrupie RDEB w grupie interwencji Oleogel-S10+CCM odsetek pacjentów był wyższy w porównaniu z grupą kontrolną PLC+CCM (odpowiednio 83,5%, vs 73,7%), a w podgrupie DDEB odwrotnie, tj. odsetek pacjentów w grupie Oleogel-S10+CCM był niższy (odpowiednio 5,5%, vs 12,3%).

Wielkość rany docelowej w obu grupach była porównywalna (mediana 16 cm² dla Oleogel-S10+CCM i 15,5 cm² dla PLC+CCM). Mediana wieku rany docelowej była dłuższa w grupie interwencji – 39 dni niż w grupie kontrolnej – 32 dni. Wynik obciążenia ranami na ciele według skali EBDASI¹ był również porównywalny i średnia wynosiła 19,6 punktów w obu grupach (SD +/- 11,9 pkt), co kwalifikowało większość pacjentów do grupy o łagodnym nasileniu choroby. Trzeba zaznaczyć, że przy ww. ocenie wykorzystano jedynie komponent dot. skóry, tj. oceniający aktywność i uszkodzenia w 12. miejscach na skórze, podczas gdy wynik całkowity skali dotyczy jej wszystkich 5 sekcji dot. skóry, skalpu, błon śluzowych, paznokci oraz pozostałych powierzchni nabłonkowych².

Po zakończeniu fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, 205 pacjentów (ok. 92%) zostało zakwalifikowanych do trwającej 24 miesiące fazy badania otwartego EASE, podczas której wszystkie rany były leczone tylko produktem Filsuvez (Oleogel-S10+CCM). 100 pacjentów stanowiło grupę leczonych Oleogel-S10+CCM od początku badania EASE, natomiast 105 chorych było wcześniej leczonych żelem kontrolnym + CCM. Dane demograficzne były zbliżone do tych z początku badania EASE. Natomiast średnia wyniku obciążenia ranami na ciele według skali EBDASI wynosiła odpowiednio 16,5 pkt dla grupy od początku leczonej wnioskowaną interwencją i 15,8 pkt dla grupy, która rozpoczęła leczenie Oleogel-S10+CCM w momencie przedłużenia badania.

¹ Skala EBDASI, z ang. Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index określa całkowite obciążenie ranami na ciele: łagodne (całkowity wynik EBDASI 0-42 pkt), umiarkowane (całkowity wynik EBDASI 43-106 pkt) lub ciężkie (całkowity wynik EBDASI >106 pkt).

² Szczegółowe informacje nt. skali EBDASI - Rogers CL, Gibson M, Kern JS, et al. JAAD Int. 2021 Jan 21;2:134-152. Pozyskano z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666328720300845> [dostęp 26.09.2024]

Skuteczność kliniczna

Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej

Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. dniu badania EASE w populacji ogólnej było pierwszorzędnym punktem końcowym. Definiowano go jako pierwsze wystąpienie reepitelizacji (odbudowy) skóry bez drenażu wg oceny klinicznej badacza.

Punkt ten został osiągnięty u ponad 41% badanych w grupie interwencji – Oleogel-S10+CCM w porównaniu do ok. 29% w grupie kontrolnej (PLC+CCM). Różnica była istotna statystycznie, a ryzyko względne (RR) wyniosło 1,44 (95%CI: 1,01; 2,05; p=0,013). Natomiast analiza w podgrupach chorych ze względu na podtyp EB, wykazała, że pacjenci z RDEB (najliczniejsza grupa, ok. 80%) byli jedyną podgrupą, która wykazała statystycznie istotną korzyść z leczenia Oleogel-S10+CCM (RR=1,72; 95%CI: 1,14; 2,59; p=0,008). W przypadku pacjentów z DDEB i JEB nie odnotowano istotnych różnic między wnioskowanym leczeniem a stosowanym żelem kontrolnym (PLC+CCM).

Wyniki dla pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w 90. dniu badania EASE nie wykazały istotności statystycznej w żadnej z analizowanych grup pacjentów.

Tabela 11. Zestawienie wyników dla punktu końcowego: pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej w 45. i 90. dniu badania EASE (faza podwójnie zaślepiena)

Parametr	Populacja	Okres obserwacji ^d [dni]	Oleogel-S10+CCM		PLC+CCM		OR (95% CI) ^a
			n (%)	N	n (%)	N	
Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej	ogólna	45	45 (41)	109	33 (29)	114	1,84 (1,02; 3,30) ^b , RR=1,44 (1,01; 2,05) ^b
		90	55 (51)	109	50 (44)	114	1,30 (0,77; 2,21)
	RDEB	45	40 (44)	91	22 (26)	84	2,21 (1,17; 4,19), RR=1,72 (1,14; 2,59) ^c
		90	48 (53)	91	37 (44)	84	1,42 (0,78; 2,57)
	DDEB	45	3 (50)	6	7 (50)	14	1,00 (0,15; 6,77)
		90	4 (67)	6	8 (57)	14	1,50 (0,20; 11,09)
	JEB	45	2 (18)	11	4 (27)	15	0,61 (0,09; 4,14)
		90	2 (18)	11	5 (33)	15	0,44 (0,07; 2,89)

a) Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie wyników badania opublikowanych w Kern 2023, jeśli nie wskazano inaczej.

b) Wynik pochodzi z dokumentu EMA EPAR 2022 dla Filsuvez, p=0,013 dla obu wyników (metoda CHW).

c) Wartość RR pochodzi z publikacji Kern 2023, p=0,008

d) +/- 7 dni – zakres dla potwierdzenia czy rana została całkowicie zamknięta

CCM, aktualne postępowanie kliniczne (opatrunki etc.; ang. current clinical management); CI, przedział ufności; DDEB, dominujące dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka; JEB, postać graniczna pęcherzowego oddzielania się naskórka; OR, iloraz szans; PLC, placebo (żel kontrolny); RDEB, postać dystroficzna pęcherzowego oddzielania się naskórka o recesywnym charakterze dziedziczenia

Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej

Jednym z kluczowych drugorzędowych punktów badania EASE był czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej EB mierzony do 90. dnia badania. Średni czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej był krótszy w grupie Oleogel-S10+CCM niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 37,7 vs 44,5 dni). Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. Podobnie w analizowanych podgrupach populacji z RDEB i DDEB analizowane różnice na korzyść interwencji Oleogel-S10+CCM w zakresie ww. punktu końcowego nie były istotne statystycznie.

Częstość występowania zakażenia rany

Innym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu EASE była częstość występowania zakażenia rany docelowej w 90. dniu badania. Zakażenia rany docelowej wystąpiły u 1 chorego w grupie Oleogel-S10+CCM, a w grupie kontrolnej u 5 chorych (odpowiednio <1% vs ok. 4%). Oszacowany przez wnioskodawcę OR wynosił 0,20 (95%CI: 0,02; 1,76), wynik jednak nie był istotny statystycznie (p=0,142 wg EMA EPAR 2022).

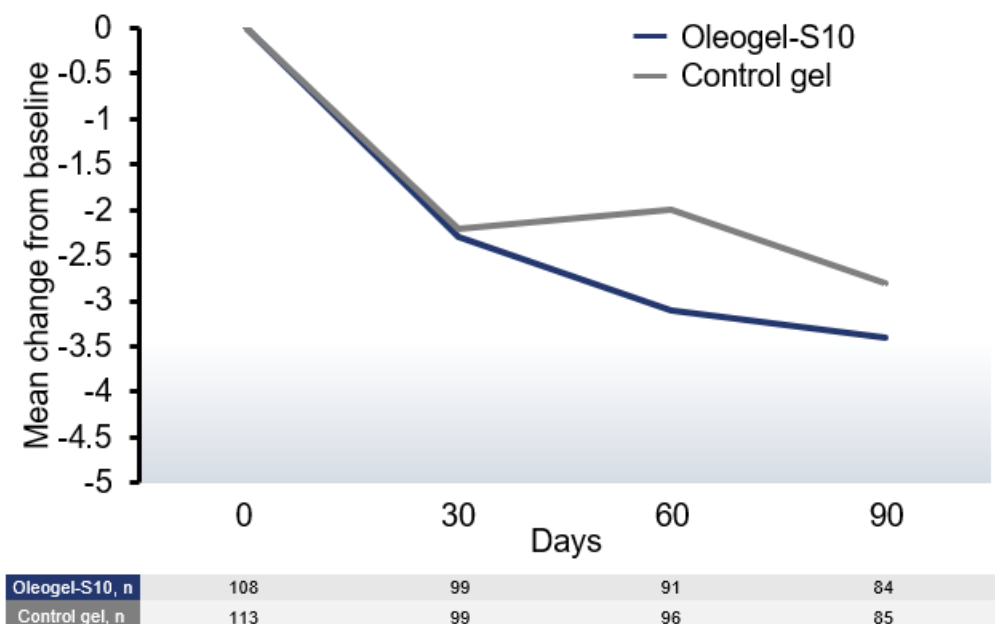
Oprócz zakażeń w zakresie rany docelowej oceniano również częstość występowania zakażeń ran dodatkowych, tj. ran, które nie zostały wybrane jako rany docelowe, ale spełniały ich kryteria. Zakażenia ran dodatkowych w 90. dniu badania wystąpiły u 2 chorych w grupie Oleogel-S10+CCM, a w grupie kontrolnej u 1 chorego (odpowiednio ok. 2% vs <1%). Oszacowany poglądowo przez wnioskodawcę OR wynosił 2,11 (95%CI: 0,19; 23,63), natomiast szeroki przedział ufności może wskazywać na niestabilność wyniku. Nie testowano istotności statystycznej.

Pozostałe rany w badaniu (niepełniające kryteriów rany docelowej) kategoryzowano jako „inne” a częstość występowania zakażenia tych ran była niższa w grupie Oleogel-S10+CCM (n=12, tj. 11%) niż w grupie kontrolnej (n=18, tj. ok. 16%). Oszacowany poglądowo przez wnioskodawcę OR wynosił 0,66 (95%CI: 0,30; 1,44) i podobnie jak w przypadku ran dodatkowych nie testowano istotności statystycznej.

Zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele względem wartości początkowych w skali EBDASI

Przy pomocy skali EBDASI mierzono całkowite obciążenie ranami na ciele, oceniając aktywność choroby (im niższy wynik tym mniejsza aktywność choroby, obciążenie ranami na ciele i lepszy stan chorych). Ocena ta opierała się jednak na użyciu komponentu dot. skóry w skali EBDASI. Redukcja wyniku w zakresie komponentu dot. skóry w skali EBDASI została odnotowana w obu badanych grupach w całym okresie badania EASE, w fazie podwójnie zaślepionej (tj. w dniach 30., 60. i 90.). Zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele względem wartości początkowych w skali EBDASI w 90 dniu badania wskazywała na poprawę w stosunku do wartości wyjściowych, tj. zmniejszenie wyniku o 3,4 punktu dla grupy Oleogel-S10+CCM i o 2,8 punktu dla grupy kontrolnej. Nie wykazano istotności statystycznej dla różnicy w zakresie danego punktu końcowego między badanymi grupami (p=0,89). Redukcja wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowej dla leczonych Oleogel-S10+CCM w 90 dniu badania była istotna klinicznie (redukcja o ≥ 3 punkty).

Rozkład odnotowanej zmiany wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych w badaniu EASE, w różnych okresach badania, został przedstawiony na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Zmiana wyniku w skali EBDASI względem wartości początkowych wg EMA EPAR 2022

Zmiana w odczuwaniu bólu podstawowego oraz podczas zmiany opatrunku względem wartości początkowych (wg Wong Baker FACES i FLACC³)

Zmniejszenie odczuwania bólu podstawowego względem wartości początkowych wg skali FLACC było większe w grupie Oleogel-S10+CCM niż w grupie kontrolnej w populacji poniżej 4 r.ż., jednak wynik istotny statystycznie odnotowano tylko dla 14 dnia obserwacji, tj. MD= -0,89 (p=0,027). W przypadku populacji starszej, tj. w wieku ≥ 4 lat, wartości były porównywalne w grupie interwencji i grupie kontrolnej.

Z kolei, zmniejszenie odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku względem wartości początkowych było większe w grupie Oleogel-S10+CCM niż w grupie kontrolnej u pacjentów w obu grupach wiekowych (<4 r.ż. i ≥ 4 r.ż.). Jednak istotną statystycznie zmianę na korzyść Oleogel-S10+CCM (MD=-0,6; p=0,02) odnotowano w grupie chorych ≥ 4 lat dla 14 dni obserwacji.

³ Skala Wong-Baker FACES to skala oceniająca ostry ból u chorych w wieku ≥ 4 lat. Składa się z 6 narysowanych liniami twarzy w zakresie od braku bólu do najgorszego bólu. Skala FLACC u chorych w wieku <4 lat, służy do prostego ilościowego określania zachowań związanych z bólem u dzieci, które mogą nie być w stanie zwerbalizować obecności lub nasilenia bólu. Obie skale stosuje się wykorzystując się do oceny bólu podstawowego – przed zmianą opatrunku i bólu zabiegowego – podczas zmiany opatrunku. Im większa zmiana wyniku w ww. skalach względem wartości początkowych, tym większa skuteczność leczenia.

W fazie przedłużonej badania wyniki w zakresie zmniejszenia bólu podstawowego oraz podczas zmiany opatrunku nie zostały podtrzymane dla grupy chorych ≥ 4 lat (niewielki wzrost odczuwania bólu w porównaniu do wyników uzyskanych w fazie podstawowej badania). Podobnie w zakresie grupy < 4 r.ż., niewielka redukcja bólu u pacjentów stosujących od początku Oleogel-S10+CCM oraz wzrost odczuwania bólu w grupie, która rozpoczęła ww. terapię w fazie przedłużonej.

Kluczowe punkty końcowe w fazie przedłużonej badania EASE (24 mies.)

W fazie przedłużonej badania EASE nie oceniano pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej oraz czasu do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej. Odniesiono się natomiast do m.in. takich kluczowych punktów końcowych jak: częstość występowania zakażenia rany i jego nasilenie czy zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele względem wartości początkowych w skali EBDASI oraz ocena nasilenia objawów choroby za pomocą skali IscorEB⁴ i jakości życia wg skali EQ-5D⁵.

Zarówno w 12. mies., jak i w 24. mies. fazy przedłużonej badania EASE, zakażenie rany docelowej obserwowano łącznie u 7 chorych (ponad 3%), w tym u 4 chorych w grupie leczonej od początku Oleogel-S10+CCM i u 3 pacjentów początkowo przyjmujących żel kontrolny a następnie w fazie przedłużonej – Oleogel-S10+CCM. Łagodne zakażenia rany wystąpiły u ok. 2% chorych w grupie leczonej Oleogel-S10+CCM od początku badania, umiarkowane zakażenia rany u ok. 3% w grupie leczonej najpierw żelem kontrolnym a następnie Oleogel-S10+CCM oraz ciężkie zakażenia rany u ok. 2% chorych w grupie Oleogel-S10+CCM od początku badania.

W przypadku wyników w skali EBDASI zostały one przedstawione z uwzględnieniem okna wizyt oraz po wykluczeniu ww. okna wizyt⁶. Okno wizyt było spowodowane pandemią COVID-19. W każdym z analizowanych przypadków (z/bez okna wizyt) [redacted] obserwacji odnotowano korzystną zmianę całkowitego obciążenia ranami na ciele względem wartości początkowych w skali EBDASI (redukcję o ok. 0,5-1 pkt). Zmiana ta nie była jednak istotna klinicznie. [redacted]

W żadnej z analizowanych grup nie zaobserwowano wyraźnych zmian w ocenie nasilenia choroby, ani jakości życia. Zarówno wskaźnik IscorEB oraz skalę EQ-5D dodano do oceny w trakcie badania EASE, dlatego też punkty końcowe oceniane są u niewielkiej liczby uczestników (u ok. 10 chorych).

Szczegółowe wyniki zostały opisane przez wnioskodawcę w AKL – rozdział 4.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji zostały przedstawione dla populacji ogólnej z EB w 90 dniu badania EASE (faza podwójnie zaślepienia) oraz dla fazy przedłużonej badania trwającej 24 miesiące.

Podczas podwójnie zaślepienia fazy badania EASE nie odnotowano żadnych przypadków zgonu, natomiast w otwartym przedłużeniu badania zmarło 9 osób (ok. 4%) a zgony uznano za zgodne z przebiegiem choroby (EB) i żaden z nich nie był związany z zastosowanym leczeniem. 8 przypadków zgonu wystąpiło w trakcie badania, natomiast 1 przypadek zgonu wystąpił ok. 45 dni po wycofaniu uczestnictwa u 6-mies. pacjentki z nieleczoną sepsą.

Zarówno w grupie interwencji Oleogel-S10+CCM, jak i kontrolnej PLC+CCM występowały zdarzenia niepożądane (AEs) u porównywalnego odsetka chorych (ok. 81-82%; w fazie przedłużonej u ok. 77%). Należy podkreślić, że u blisko 61% chorych w grupie Oleogel-S10+CCM odnotowano AEs spowodowane powikłaniami rany a w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 54%. W fazie przedłużonej EASE, AEs spowodowane powikłaniami rany zgłoszono u ok. 44% wszystkich badanych leczonych wnioskowaną technologią.

Zbliżona liczba AEs (ok. 50 przypadków) w obu grupach, tj. Oleogel-S10+CCM i PLC+CCM w ramach fazy zaślepienia, została uznana za związaną z leczeniem (odpowiednio u 25% vs 23% badanych), przy czym

⁴ IscorEB (Instrument for Scoring Clinical Outcomes of Research for Epidermolysis Bullosa) – instrument oceny klinicznej wyników badań nad pęcherzowym oddzieleniem naskórka; łączy ocenę klinicystów z oceną chorych pod względem nasilenia objawów EB. Im większa zmiana (redukcja) wyniku w skali względem wartości początkowych, tym większa poprawa.

⁵ EQ-5D (Euro-Quality of Life Questionnaire) – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach; składa się z 2 części. Pierwsza część dot. oceny stanu zdrowia uwzględniając 5 kategorii: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Na każde pytanie chory może udzielić jednej z 5 możliwych odpowiedzi, tj. brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy, niemożność wykonywania danych czynności. Druga część kwestionariusza EQ-5D nazwana EQ-VAS zawiera wizualną skalę analogową za pomocą której respondent może ocenić swój obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy). Im wyższa zmiana wyniku, tym większa poprawa w zakresie jakości życia pacjenta.

⁶ Okna wizyt zaktualizowano do 365 dni ± 14 dni w przypadku 12 mies. i do 730 dni ± 14 dni w przypadku 24. mies.

niewielka ich liczba doprowadziła do odstawienia leku (ok. 2% w grupie interwencji). W perspektywie długoterminowej (24 mies.) liczba AEs związanych z leczeniem utrzymywała się na podobnym poziomie u ok. 25 osób, tj. 12% wszystkich pacjentów poddanych leczeniu technologią wnioskowaną. Odsetek osób przerywających badanie z ww. powodu nie przekraczał 3%. Ciężkie AEs związane z leczeniem zarówno w okresie 90 dniowej obserwacji, jak i 24 mies. odnotowano tylko u 1 pacjenta w grupie interwencji (krwotok z rany i zakażenie bakteryjne rany), którego udział w badaniu został z ww. powodu przerwany.

W fazie zaślepionej badania EASE (90 dni obserwacji) najczęściej zgłaszanymi AEs w grupie interwencji Oleogel-S10+CCM (n=109) i grupie kontrolnej z żelem kontrolnym +CCM (n=114) były odpowiednio powikłania rany (ok. 61% vs 54%), gorączka (ok. 8% vs 13%), zakażenie rany (ok. 7% vs 9%), świąd (ok. 7% vs 5%), anemia (ok. 7% vs 4%) i kaszel (ok. 3% vs 7%).

Do najczęstszych AEs w fazie przedłużonej badania EASE (24 mies. obserwacji; raportowane u $\geq 5\%$ chorych) należały powikłania rany (41%), anemia (18%), zakażenie rany ogółem (ok. 10%), gronkowcowe zakażenie rany (ok. 10%), gorączka (ok. 10%), zwężenie przelyku (ok. 9%), bakteryjne zakażenie rany (ok. 8%), świąd (ok. 7%) i dysfagia (ok. 6%). Wszystkie te stany zostały określone jako związane z przebiegiem choroby.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdział 5.

Tabela 12. Pacjenci w RCT EASE ora przedłużeniu badania, u których zgłoszono zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane	RCT EASE – faza podwójnie zaślepiona (90 dni) ^a			Faza przedłużona EASE (24 mies.) ^b	
	Oleogel-S10+CCM (N=109)	PLC+CCM (N=114)	OR (95% CI), p ^c	Oleogel-S10+CCM (N=100)	PLC+CCM → Oleogel-S10+CCM (N=105)
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
AEs ogółem	89 (82)	92 (81)	1,06 (0,54; 2,08); p>0,05	77 (77)	81 (77)
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	3 (3)	2 (2)	1,58 (0,26; 9,67); p>0,05	9 (9)	7 (7)
AEs związane z leczeniem	27 (25)	26 (23)	1,11 (0,60; 2,07); p>0,05	8 (8)	17 (16)
AEs związane z leczeniem prowadzące do przerwania udziału w badaniu	2 (2)	0	7,81 (0,49; 125,70); p>0,05	0	3 (3)
Ciężkie AEs	7 (6)	6 (5)	1,24 (0,40; 3,80); p>0,05	26 (26)	24 (23)
Ciężkie AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	2 (2)	0	7,81 (0,49; 125,70); p>0,05	9 (9)	3 (3)
Ciężkie AEs związane z leczeniem	1 (<1)	0	7,74 (0,15; 390,25); p>0,05	1 (1)	1 (1)
Ciężkie AEs związane z leczeniem prowadzące do przerwania udziału w badaniu	1 (<1)	0	7,74 (0,15; 390,25); p>0,05	0	1 (1)
AEs spowodowane powikłaniami rany^d	67 (61)	61 (54)	1,39 (0,81; 2,36); p>0,05	38 (38)	46 (44)
Zgony w wyniku ciężkich AEs	0	0	-	7 (7)	1 (1)

a) data odcięcia danych: 06.2020 (EMA EPAR 2022; Kem 2023); b) data odcięcia danych: 07.2022 (EMA EPAR 2023); c) obliczenia własne wnioskodawcy; d) odnosi się do wszelkich AE zaistniałych w trakcie leczenia zaliczonych do terminu "powikłanie rany" zarówno określeń preferowanych jak i określeń niższego poziomu; istnieją inne AE obejmujące rany (np. krwotok z rany), określane innymi terminami preferowanymi lub terminami niższego poziomu.

AEs, zdarzenia niepożądane; CCM, aktualne postępowanie kliniczne (opatrunki etc.; ang. current clinical management); CI, przedział ufności; N, liczba wszystkich osób w badaniu; n, liczba osób u których wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie niepożądane; PLC, placebo (żel kontrolny); OR, iloraz szans

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

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. Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania zostały określone jako bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zakwalifikowane jako bardzo częste lub częste w analizowanej populacji.

Tabela 13. Częste działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych Filsuvez wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia ran	często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	powikłanie rany	bardzo często
	świąd	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu podania (np. ból w miejscu podania i świąd w miejscu podania)	często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	powikłanie rany ^a	często

a) działania niepożądane obserwowane w badaniach z udziałem pacjentów z ranami oparzeniowymi stopnia IIa lub przeszczepami skóry o różnej grubości

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

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

Reakcje w miejscu podania

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

Powikłanie rany

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

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

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Filsuvez przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. W przypadku URPL, EMA i FDA nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Filsuvez. Na dzień 23.09.2024 r. zgłoszono 53 działania niepożądane. Większość zgłoszeń pochodziła z regionu amerykańskiego (58%) oraz europejskiego (42%). Wiek pacjentów w przypadku 74% zgłoszeń był nieznany. Blisko 42% działań odnotowano u kobiet a 38% u mężczyzn.

Poniżej przedstawiono najczęściej (>9%) raportowane działania niepożądane wg WHO.

Tabela 14. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu Filsuvezu wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	35 (37%)
powikłanie rany	23
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	22 (23%)
nieefektywność leku	7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	14 (15%)
pęcherze	6
świąd	5
Zakażenia i zarażenia	8 (9%)
zakażenia rany	5

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 23.09.2024

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce żelu Filsuvez w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów porównującą stosowanie leku Filsuvez wraz ze standardowym postępowaniem klinicznym (Filsuvez + CCM) vs. aktualne postępowanie kliniczne (CCM). Perspektywa NFZ, wspólna (NFZ + pacjenta) oraz wspólna + opiekuna. Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia sześć stanów zdrowia opisujących stan pacjenta oraz stan zgon. Horyzont dożywności (84-letni).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badania EASE. Uwzględniono koszty leków i opatrunków, koszty zmian opatrunków oraz chirurgii i wizyt szpitalnych. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania EASE.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – analiza użyteczności kosztów

Kategoria	Filsuvez + CCM	CCM
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	[redacted] bez RSS: 7 887 681,18	621 981,57
Efekt [QALY]	11,44	10,04
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted] bez RSS: 7 265 699,61
Efekt inkrementalny [QALY]	-	1,40
ICUR [zł/QALY]	-	[redacted] bez RSS: 5 194 394,78
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	[redacted] bez RSS: 7 888 379,47	621 981,57
Efekt [QALY]	11,44	10,04
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted] bez RSS: 7 266 397,90
Efekt inkrementalny [QALY]	-	1,40
ICUR [zł/QALY]	-	[redacted] bez RSS: 5 194 894,00
Perspektywa wspólna + opiekuna		
Koszt leczenia [zł]	[redacted] bez RSS: 7 888 379,47	621 981,57
Efekt [QALY]	54,84	52,36
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted] bez RSS: 7 266 397,90
Efekt inkrementalny [QALY]	-	2,49
ICUR [zł/QALY]	-	[redacted] bez RSS: 2 918 870,49

Stosowanie Filsuvezu wraz ze standardowym postępowaniem klinicznym jest lepsze i droższe od aktualnego postępowania klinicznego. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [redacted] i 5,19 mln zł, odpowiednio z i bez RSS. ICUR w perspektywie wspólnej + opiekuna, tj. uwzględniający zmianę jakości życia opiekuna, wyniósł natomiast [redacted] i 2,92 mln zł, również odpowiednio z i bez RSS. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowe ceny zbytu netto leku Filsuvez, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, zaprezentowano w tabeli poniżej. Wnioskowana CZN leku Filsuvez [REDAKTOWANE]

Tabela 16. Ceny progowe leku Filsuvez

Perspektywa	Z RSS	Bez RSS
NFZ	[REDAKTOWANE]	2 117,75
Wspólna	[REDAKTOWANE]	2 114,56
Wspólna + opiekuna	[REDAKTOWANE]	3 244,17

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne wartości użyteczności, horyzont czasowy czy prawdopodobieństwo dyskontynuacji (łącznie 28 scenariuszy). [REDAKTOWANE]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni (84-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia, wybór komparatorów i struktura modelu prawidłowe.

Ze względu na konieczność natychmiastowego zużycia lub utylizacji tubki leku Filsuvez, w opinii analityków Agencji, w scenariuszu podstawowym powinno się uwzględnić *wastage* poprzez zaokrąglenie ilości zużywanego leku do pełnych tubek. Wnioskodawca przedstawił taki scenariusz w ramach analizy wrażliwości. Wnioskodawca podtrzymuje jednak, że scenariusz bez uwzględniania *wastage* lepiej odpowiada praktyce klinicznej. Wnioskodawca m.in. zwraca uwagę, że chorzy nie otwierają kolejnej tubki leku, jeśli większość jej zawartości miałaby się zmarnować, grubość nałożonej powłoki żeluzyna może znacznie różnić się od zalecanego 1 mm, a w praktyce klinicznej obserwuje się niższe niż przewidywane zużycie leku.

Uwzględnienie *wastage*

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną dotyczącą ocenianego problemu zdrowotnego, NICE 2023. Podstawowe założenia analizy były zgodne z analizą przedstawioną przez wnioskodawcę. Różnica w efektach zdrowotnych z perspektywy społecznej wyniosła 2,3 QALY. Wynik można uznać za zbieżny z analizą wnioskodawcy.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał wyniki modelowania kosztów CCM z odnalezionymi danymi literaturowymi (Angelis 2016, Angelis 2022, Aranda-Reneo 2024). Ze względu na znaczne różnice pomiędzy państwami, wnioskodawca zestawiał jedynie udziały (średnie i zakresy w przypadku Angelis 2016 i 2022) danej kategorii kosztowej. Wnioskodawca konkluduje, że przedstawione zestawienie świadczy o słuszności niniejszej analizy kosztowej. W opinii analityków wnioskowanie na tej podstawie jest utrudnione.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej) w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych. Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty leków, koszty opatrunków, koszty przepisania i podania leków i opatrunków, koszty chirurgii oraz koszty wizyt szpitalnych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej przedstawiono na podstawie

W analizie wrażliwości testowano scenariusze, w których liczebność populacji oszacowano w oparciu o parametry epidemiologiczne dotyczące innych państw ().

Udziały

Odsetek populacji docelowej, w której oceniana technologia byłaby stosowana wynosi (). Założono, że część populacji docelowej, która nie przyjmowałaby żelu Filsuvez, będzie stosować aktualne postępowanie kliniczne (CCM). W analizie wrażliwości testowano arbitralne wartości udziałów leku Filsuvez w populacji docelowej.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty leków, koszty opatrunków, koszty przepisania i podania leków i opatrunków, koszty chirurgii oraz koszty wizyt szpitalnych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 18. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		


Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny	1 846 088	3 503 444	1 846 088	3 503 444
Prawdopodobny	2 381 454	4 495 074	2 381 454	4 495 074
Maksymalny	11 131 913	21 139 798	11 131 913	21 139 798
Scenariusz nowy				
Minimalny	25 541 776	44 751 813		
Prawdopodobny	33 182 819	57 580 885		
Maksymalny	154 180 561	270 980 260		
Koszty leku Filsuvez				
Minimalny	24 023 220	42 965 342		
Prawdopodobny	31 230 186	55 314 422		
Maksymalny	145 040 189	260 236 557		
Koszty inkrementalne				
Minimalny	23 693 358	41 245 317		
Prawdopodobny	30 801 365	53 085 811		
Maksymalny	143 048 648	249 840 463		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Filsuvez spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 30,8 mln zł w I roku i o 53,1 mln zł w II roku refundacji i [redacted]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Filsuvez wynosi 31,2 mln zł w I roku i 55,3 mln zł w II roku analizy w wariantcie bez RSS [redacted].

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	 Jednocześnie liczba pacjentów przedstawiona w BIA jest zbliżona do liczby pacjentów oszacowanej przez ekspertów klinicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy na podstawie aktualnych

natomiast w analizie wrażliwości testowano alternatywny wariant liczebności populacji docelowej w oparciu o badania epidemiologiczne i obserwacyjne. Badania epidemiologiczne dotyczące EB mogą niedokładnie odzwierciedlać sytuację polską, między innymi ze względu na odmienny poziom diagnostyki w poszczególnych krajach, czy dostęp do lekarzy specjalistów. Ograniczeniem parametrów epidemiologicznych jest również ich zmienność w czasie, co wykazano w badaniach, prowadzonych na przestrzeni kilkudziesięciu lat.

Istotnym ograniczeniem jest również rozbieżność między wykrytą liczbą chorych z EB w Polsce, od 75 chorych według Statystyk NFZ (pacjenci rozliczający świadczenie Okresowa kontrola z zaopatrzeniem w niezbędne produkty, dotyczące wyłącznie chorych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka) do ok. 2 000 chorych sklasyfikowanych do kategorii Q81 ICD-10 według Otwartych Danych NFZ.

Ze względu na niepewność prognozowanych udziałów żelu Filsuvez w populacji docelowej w analizie wrażliwości testowano arbitralnie ustalone wartości.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest niepewność co do dynamiki włączania chorych z populacji docelowej do określonej terapii. W analizie podstawowej przyjęto, że kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku, natomiast w scenariuszu alternatywnym testowano skrajny wariant, dotyczący włączania wszystkich chorych z populacji do ich docelowej terapii w 1 miesiącu horyzontu czasowego.

Koszty leczenia chorego oszacowano w niniejszej analizie na podstawie początkowego okresu modelu ekonomicznego, odzwierciedlającego 2-letni horyzont czasowy BIA. W związku z powyższym duża część ograniczeń modelu ekonomicznego, odnalezionych i wymienionych w Analizie ekonomicznej, rzutuje również na niniejszą analizę. Ograniczeniami niniejszej analizy są zatem m.in. trudność w uchwyceniu niejednorodności choroby pęcherzowego oddzielania się naskórka, dostępność danych klinicznych oraz brak polskich danych dotyczących charakterystyki klinicznej chorych z DEB/JEB (średni wiek, rozkład płci, rozkład stanów ciężkości choroby).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości przeprowadzono ponadto analizę scenariuszy, w której uwzględniono m.in. alternatywne źródła oszacowania populacji oraz alternatywne założenia dotyczące modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej.

Największy wpływ na wzrost wyników inkrementalnych miało przyjęcie alternatywnych danych epidemiologicznych, natomiast największy wpływ na spadek kosztów inkrementalnych miało przyjęcie alternatywnego średniego dawkowania Filsuvezu. Zmiana pozostałych parametrów nie wpłynęła znacząco na wyniki analizy wpływu na budżet. W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości wnioskowanie nie uległo zmianie.

6.3.3. **Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej, Oleogel-S10) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 23.09.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Filsuvez”, „Oleogel-S10”, „birch triterpenes” oraz „birch bark extract”.

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne z krajów europejskich (SMC 2024 – Szkocja, NICE 2023 – UK, HAS 2023 – Francja, G-Ba 2023 – Niemcy).

Wytyczne szkockie – SMC 2024 – są wstępną warunkowo pozytywną rekomendacją, która sugeruje zasadność wprowadzenia wnioskowanego produktu Filsuvez w ramach ścieżki leczenia dla leków ultra-sierocych.

Zarówno wytyczne brytyjskie – NICE 2023, jak i niemieckie G-Ba 2023 rekomendują refundację Filsuvezu w populacji wnioskowanej, tj. u chorych w wieku ≥ 6 mies. z ranami o częściowej grubości związanymi dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB) oraz granicznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (JEB). NICE zaznacza jednak, że Filsuvez może stanowić opcję terapeutyczną, ale tylko gdy podmiot odpowiedzialny dostarczy lek zgodnie z ustaleniami handlowymi.

Francuski HAS 2023 wskazuje zasadność refundacji Filsuvezu, ale w ograniczonym wskazaniu, tj. w populacji z podtypem recesywnym dystroficznym pęcherzowego oddzielania się naskórka (RDEB).

Dodatkowo, irlandzka agencja National Centre for Pharmacoeconomics – NCPE⁷ jest w trakcie pełnej oceny HTA celem określenia skuteczności klinicznej i opłacalności stosowania ekstraktu z kory brzozonej w porównaniu z obecnym standardem leczenia w populacji ≥ 6 mies. życia z ranami o niepełnej grubości związanych z DEB i JEB.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej, Oleogel-S10)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
SMC 2024 (Szkocja)	Pacjenci w wieku ≥ 6 mies. z ranami o częściowej grubości (gdzie górne warstwy skóry zostały uszkodzone) związanymi dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) oraz granicznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB)	<p>Wstępna warunkowo pozytywna rekomendacja w ramach ścieżki dla leków ultra-sierocych</p> <p>Zgodnie z wstępną oceną opublikowaną 8.07.2024 r. Scottish Government Medicines Policy Branch (tj. szkocki departament polityki lekowej) powiadomi o dostępności leku w ramach rekomendowanej ścieżki dla leków ultra-sierocych. W międzyczasie wszelkie wnioski o dostęp do leczenia powinny być rozpatrywane indywidualnie, w ramach lokalnych procesów poza rejestracyjnych.</p> <p>Wśród kluczowych wyników oceny SMC wskazuje na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotne obciążenie chorobą potencjalnych chorych, podkreślając trudności w leczeniu, znaczne obniżenie jakości życia, podatność na pęcherze i deformacje rany, upośledzone gojenie się ran i wyniszczające objawy (jak ból, świąd, blizny, deformacje i unieruchomienie), powikłania ogólnoustrojowe związane ze zwiększeniem zachorowalności i ryzykiem zgonu (np. anemia, zwiększone ryzyko infekcji, osteoporoza i rak płaskonabłonkowy);

⁷ NCPE. 2024. Birch bark extract (Filsuvez®). HTA ID: 23069. <https://www.ncpe.ie/birch-bark-extract-filsuvez-hta-id-23069/> [dostęp 23.09.2024]

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> • szybsze gojenie się ran niż żel kontrolny w podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu fazy III EASE (wyniki badania mogą też sugerować potencjalną poprawę częstotliwości zmian opatrunków i ilości dotkniętej skóry); • wątpliwości co do wpływu zastosowania Filsuvezu na inne punkty końcowe jak np. redukcję bólu czy świądu rany oraz co do generalizowania wyników na inne podtypy EB, które w badaniu EASE były głównie korzystne dla podgrupy z recesywnym DEB (większość pacjentów ww. badania); • wyniki oceny ekonomicznej wskazują na istotny wpływ ekstraktu z kory brzozy na poprawę jakości życia pacjentów, natomiast istnieją wątpliwości co do wykorzystanych danych, w tym danych wejściowych, a także przyjętych założeń w modelu; • koszt leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych jest wysoki.
<p>NICE 2023 (UK)</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 6 mies. z ranami o częściowej grubości związanymi z DEB i JEB</p>	<p><u>Warunkowo pozytywna rekomendacja</u></p> <p>Produkt leczniczy Filsuvez (ekstrakt z kory brzozonej) jest zalecany (w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu) jako opcja terapeutyczna celem leczenia ran o częściowej grubości związanych z DEB i JEB u osób w wieku 6 mies. i starszych, pod warunkiem, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podmiot odpowiedzialny dostarczy lek zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>Jako główne argumenty podjętej decyzji NICE podaje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak aktualnie stosowanego (licencjonowanego) leczenia w DEB i JEB, stosuje się jedynie opatrywanie ran, leczenie bólu i ewentualnie powtórne zabiegi chirurgiczne; • skuteczność kliniczna ekstraktu z kory brzozonej w badaniu klinicznym – szybsze gojenie ran niż żel kontrolny; • niepewność co do szacunków opłacalności interwencji, natomiast mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS.
<p>HAS 2023 (Francja)</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 6 mies. z płytkimi ranami związanymi z typem recesywnym dystroficznym pęcherzowego oddzielenia się naskórka (RDEB)</p>	<p><u>Pozytywna rekomendacja w ograniczonym wskazaniu</u></p> <p>Produkt leczniczy Filsuvez jest rekomendowany tylko w populacji od 6 mies. życia z płytkimi ranami związanymi z RDEB (wskazanie zawężone w stosunku do ChPL Filsuvez). Opinia niekorzystna dla refundacji w innych sytuacjach klinicznych.</p> <p>Wykazano niską korzyść medyczną zapewnianą przez żel Filsuvez 10% (rafinowany ekstrakt z kory brzozonej) w opakowaniach po 30 tubek po 9,4g oraz w pudełkach po 10 i 30 tubek po 23,4g. Korzyść w stosunku do DDEB oraz JEB jest niewystarczająca.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W opinii HAS, brakuje alternatywnych form leczenia płytkich ran dla produktu Filsuvez a postępowanie w opisywanym wskazaniu opiera się wyłącznie na opiece pielęgniarskiej ze szczególnym uwzględnieniem opatrywania ran. • Istotna klinicznie skuteczność Filsuvez przy znikomym poziomie działań niepożądanych w leczeniu płytkich ran związanych z EB została zaobserwowana w populacji objętej badaniem EASE jedynie w przypadku podtypu RDEB.
<p>G-Ba 2023 (Niemcy)</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 6 mies. z ranami związanymi z DEB i JEB</p>	<p><u>Pozytywna rekomendacja – niewielkie dodatkowe korzyści zdrowotne</u></p> <p>W przypadku populacji dzieci, młodzieży i dorosłych w wieku ≥ 6 miesięcy z ranami związanymi z DEB i JEB wskazuje się na niewielkie dodatkowe korzyści produktu leczniczego Filsuvez.</p> <p>Decyzję oparto o wyniki badania EASE, gdzie analizowaną interwencję porównywano z żelem kontrolnym plus aktualną praktyką leczenia. W badaniu EASE wykazano istotną statystycznie przewagę badanego produktu nad grupą kontrolną w osiągnięciu pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli całkowitego wygojenia rany w 45 dniu badania.</p>

DEB, dystroficzne pęcherzowe oddzielenie się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa); DDEB, dystroficzne dominujące pęcherzowe oddzielenie się naskórka; EB, pęcherzowe oddzielenie się naskórka; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; JEB, graniczne pęcherzowe oddzielenie się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa); NICE, National Institute for Health and Care Excellence; RDEB, recesywne dystroficzne pęcherzowe oddzielenie się naskórka; SMC, Scottish Medicines Consortium

8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 22. Warunki finansowania leku Filsuvez w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	NIE	NIE	■	■
Belgia	NIE	NIE	■	■
Bulgaria	NIE	NIE	■	■
Chorwacja	NIE	NIE	■	■
Cypr	NIE	NIE	■	■
Czechy	NIE	NIE	■	■
Dania	NIE	NIE	■	■
Estonia	NIE	NIE	■	■
Finlandia	NIE	NIE	■	■
Francja	NIE	NIE	■	■
Grecja	NIE	NIE	■	■
Hiszpania	NIE	NIE	■	■
Holandia	NIE	NIE	■	■
Irlandia	NIE	NIE	■	■
Islandia	NIE	NIE	■	■
Liechtenstein	NIE	NIE	■	■
Litwa	NIE	NIE	■	■
Luksemburg	NIE	NIE	■	■
Łotwa	NIE	NIE	■	■
Malta	NIE	NIE	■	■
Niemcy	TAK	TAK	■■■■	■
Norwegia	NIE	NIE	■	■
Portugalia	NIE	NIE	■	■
Rumunia	NIE	NIE	■	■
Słowacja	NIE	NIE	■	■
Słowenia	TAK	TAK	■■■■	■
Szwajcaria	NIE	NIE	■	■
Szwecja	NIE	NIE	■	■
Węgry	NIE	NIE	■	■
Włochy	TAK	TAK	■■■■	■

ND, nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej) w ocenianym wskazaniu refundacyjnym jest dostępny w obrocie i finansowany w 3 krajach UE i EFTA (tj. w Niemczech, Słowenii i Włoszech).

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.08.2024 r., znak PLR.4500.1860.2024.7.ZLE (data wpływu do AOTMiT 30.08.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej), żel, 100 mg/g, tuba 23,4 g, 30 szt., GTIN 05397203001473 w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie nie jest refundowana żadna technologia w zakresie leczenia chorych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (EB), która mogłaby stanowić alternatywę dla technologii wnioskowanej. Wśród dostępnych obecnie opcji dla pacjenta z EB są konsultacje lekarskie i opatrunki specjalistyczne, czyli interwencje stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej (CCM, ang. current clinical management).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii została oparta o wyniki RCT EASE (faza podwójnie zaślepiena, 90 dni) z otwartym przedłużeniem badania (NCT03068780, 24 mies.) porównującego Oleogel-S10 + CCM (technologię wnioskowaną) z placebo (PLC) w formie żelu kontrolnego + CCM, w populacji głównie od 4 roku życia (możliwa kwalifikacja już od 21 dnia życia) z rozpoznaniem dziedzicznego EB i ranami o częściowej grubości.

Dane demograficzne pacjentów i charakterystyka wyjściowa były na ogół dobrze zrównoważone między obiema grupami. Mediana wieku uczestników RCT EASE (n=223) wynosiła 12 lat, gdzie ok. 70% badanych stanowiły osoby poniżej 18 r.ż. a ok. 8% z nich było poniżej 4 r.ż. Większość badanych stanowili pacjenci z postacią dystroficzną, recesywną pęcherzowego oddzielania się naskórka – RDEB (ok. 80%).

Po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej RCT EASE (90 dni), 205 pacjentów (ok. 92%) zostało zakwalifikowanych do trwającej 24 mies. fazy badania otwartego EASE, podczas której wszystkie rany były leczone tylko produktem Filsuvez (Oleogel-S10+CCM). 100 pacjentów stanowiło grupę leczonych Oleogel-S10+CCM od początku RCT EASE, natomiast 105 chorych było wcześniej leczonych żelem kontrolnym + CCM.

Skuteczność kliniczna

Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej i czas do jej zamknięcia

Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej (odbudowa skóry bez drenażu) w 45. dniu RCT EASE w populacji ogólnej było pierwszorzędnym punktem końcowym. Osiągnięto go u ponad 41% badanych w grupie interwencji (Oleogel-S10+CCM) i ok. 29% w grupie kontrolnej (PLC+CCM). Różnica była istotna statystycznie, a ryzyko względne (RR) wyniosło 1,44 (95%CI: 1,01; 2,05; p=0,013). Wyniki analizy w podgrupach wskazywały na istotną statystycznie przewagę korzyści leczenia Oleogel-S10+CCM nad grupą kontrolną jedynie u pacjentów z RDEB (RR=1,72; 95%CI: 1,14; 2,59; p=0,008).

Wyniki dla pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w 90. dniu RCT EASE nie wykazały istotności statystycznej w żadnej z analizowanych grup pacjentów. W fazie przedłużonej badania EASE nie oceniano ww. pierwszorzędnego punktu końcowego.

Jednym z kluczowych drugorzędowych punktów RCT EASE był czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej EB mierzony do 90. dnia badania (nie uwzględniony w przedłużeniu badania). Średni czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej był krótszy w grupie Oleogel-S10+CCM niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 37,7 vs 44,5 dni). Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w analizowanych podgrupach EB.

Częstość występowania zakażenia rany

Zakażenia rany docelowej wystąpiły u 1 chorego w grupie Oleogel-S10+CCM, a w grupie kontrolnej u 5 chorych (odpowiednio <1% vs ok. 4%). Oszacowany przez wnioskodawcę OR wyniósł 0,20 (95%CI: 0,02; 1,76), wynik

jednak nie był istotny statystycznie ($p=0,142$ wg EMA EPAR 2022). Zarówno w 12. mies., jak i w 24. mies. fazy przedłużonej badania EASE, zakażenie rany docelowej obserwowano łącznie u 7 chorych (ponad 3%) a większość stanowiły tzw. umiarkowane zakażenia rany.

Zmiana całkowitego obciążenia ranami na ciele w skali EBDASI

Przy pomocy skali EBDASI mierzono całkowite obciążenie ranami na ciele, oceniając aktywność choroby (niższy wynik = mniejsze obciążenie ranami na ciele). Ocena ta opierała się tylko na użyciu komponentu dot. skóry w ww. skali. Redukcja wyniku w skali EBDASI została odnotowana w obu badanych grupach w całym okresie RCT EASE, w fazie podwójnie zaślepionej (tj. w dniach 30., 60. i 90.). Istotna klinicznie zmiana wyniku (redukcja o ≥ 3 pkt), ale nieistotna statystycznie ($p=0,89$) została odnotowana w 90 dniu badania wskazując na poprawę wyników w grupie Oleogel-S10+CCM (redukcja o 3,4 pkt w stosunku do wartości wyjściowych vs 2,8 pkt dla grupy kontrolnej). W badaniu przedłużonym pomimo niewielkiej poprawy wyników dla grupy Oleogel-S10+CCM obserwacji, nie odnotowano zmian istotnych klinicznie.

Zmiana w odczuwaniu bólu podstawowego/podczas zmiany opatrunku wg skali Wong Baker FACES i FLACC

W przypadku populacji poniżej 4 r.ż. zmniejszenie odczuwania bólu podstawowego oraz podczas zmiany opatrunku względem wartości początkowych wg skali FLACC było większe w grupie Oleogel-S10+CCM, w RCT EASE. Jednak wynik istotny statystycznie odnotowano tylko dla redukcji bólu podstawowego w 14 dniu obserwacji ($MD = -0,89$; $p=0,027$).

W przypadku populacji w wieku ≥ 4 lat, wartości były porównywalne w grupie interwencji i grupie kontrolnej dla zmniejszenia odczuwania bólu podstawowego. Natomiast istotną statystycznie zmianę odnotowano dla redukcji odczuwania bólu podczas zmiany opatrunku względem wartości początkowych wg Wong Baker FACES na korzyść Oleogel-S10+CCM ($MD=-0,6$; $p=0,02$) w 14 dniu obserwacji.

W fazie przedłużonej badania EASE wyniki w zakresie zmniejszenia bólu podstawowego oraz podczas zmiany opatrunku nie zostały podtrzymane.

Bezpieczeństwo

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanej terapii zostały przedstawione dla populacji ogólnej z EB w 90 dniu RCT EASE (faza podwójnie zaślepiena) oraz dla fazy przedłużonej badania trwającej 24 miesiące. Podczas podwójnie zaślepionej fazy RCT EASE nie odnotowano żadnych przypadków zgonu, natomiast w otwartym przedłużeniu badania zmarło 9 osób (ok. 4%, zgony niezwiązane z zastosowanym leczeniem).

Zarówno w grupie interwencji Oleogel-S10+CCM, jak i kontrolnej PLC+CCM występowały zdarzenia niepożądane (AEs) u porównywalnego odsetka chorych (ok. 81-82%; w fazie przedłużonej u ok. 77%). U blisko 61% chorych w grupie Oleogel-S10+CCM odnotowano AEs spowodowane powikłaniami rany a w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 54%. W fazie przedłużonej EASE, AEs spowodowane powikłaniami rany zgłoszono u ok. 44% wszystkich leczonych wnioskowaną technologią.

Związane z leczeniem AEs dotyczyły zbliżonych odsetków badanych w obu grupach (odpowiednio 25% leczonych Oleogel-S10+CCM vs 23% w grupie kontrolnej). W perspektywie długoterminowej (24 mies.) AEs związane z leczeniem dotyczyły ok. 12% wszystkich pacjentów poddanych leczeniu technologią wnioskowaną.

W fazie zaślepionej badania EASE (90 dni obserwacji) najczęściej zgłaszanymi AEs w grupie interwencji Oleogel-S10+CCM ($n=109$) i grupie kontrolnej z żelazem kontrolnym +CCM ($n=114$) były odpowiednio powikłania rany (ok. 61% vs 54%), gorączka (ok. 8% vs 13%), zakażenie rany (ok. 7% vs 9%), świąd (ok. 7% vs 5%), anemia (ok. 7% vs 4%) i kaszel (ok. 3% vs 7%).

Do najczęstszych AEs w fazie przedłużonej badania EASE (24 mies. obserwacji; raportowane u $\geq 5\%$ chorych) należały powikłania rany (41%), anemia (18%), zakażenie rany ogółem (ok. 10%), gronkowcowe zakażenie rany (ok. 10%), gorączka (ok. 10%), zwężenie przełyku (ok. 9%), bakteryjne zakażenie rany (ok. 8%), świąd (ok. 7%) i dysfagia (ok. 6%). Wszystkie te stany zostały określone jako związane z przebiegiem choroby.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Aktualnie nie ma polskich wytycznych odnoszących się szczegółowo do leczenia EB, w związku z tym wykorzystano kluczowe informacje pochodzące z wytycznych Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran z 2020 roku (PTLR 2020) dotyczących leczenia przewlekłych ran, które wskazują, że podstawą procesu terapeutycznego jest właściwe opracowanie i leczenie miejscowe rany zgodnie ze strategią określaną akronimem TIME (T – ocena stanu rany i jej oczyszczenie; I – kontrola infekcji; M – utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności; E – ochrona brzegów rany i stymulacja naskórkowania). Ważnym aspektem leczenia ran przewlekłych jest

monitorowanie bólu i właściwe jego leczenie (np. zastosowanie politerapii z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych).

Dodatkowo odnaleziono dwie rekomendacje zagraniczne – ERN 2021 i DEBRA 2017, które zalecają u pacjentów z EB stosowanie różnego rodzaju opatrunków, kąpeli solankowych oraz podobnie jak wytyczne polskie – kontrole bólu farmakologicznymi i niefarmakologicznymi środkami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie Filsuvezu wraz ze standardowym postępowaniem klinicznym jest lepsze i droższe od aktualnego postępowania klinicznego. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [redacted] i 5,19 mln zł, odpowiednio z i bez RSS. ICUR w perspektywy wspólnej + opiekuna, tj. uwzględniający zmianę jakości życia opiekuna, wyniósł natomiast [redacted] i 2,92 mln zł, również odpowiednio z i bez RSS. Aktualna wysokość progno użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne wartości użyteczności, horyzont czasowy czy prawdopodobieństwo dyskontynuacji (łącznie 28 scenariuszy). [redacted]

Ze względu na konieczność natychmiastowego zużycia lub utylizacji tubki leku Filsuvez, w opinii analityków Agencji, w scenariuszu podstawowym powinno się uwzględnić *wastage* poprzez zaokrąglenie ilości zużywanego leku do pełnych tubek. Wnioskodawca przedstawił taki scenariusz w ramach analizy wrażliwości. Wnioskodawca podtrzymuje jednak, że scenariusz bez uwzględniania *wastage* lepiej odpowiada praktyce klinicznej. Uwzględnienie *wastage* [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej) w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych. Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty leków, koszty opatrunków, koszty przepisania i podania leków i opatrunków, koszty chirurgii oraz koszty wizyt szpitalnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Filsuvez spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 30,8 mln zł w I roku i o 53,1 mln zł w II roku refundacji i [redacted]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Filsuvez wynosi 31,2 mln zł w I roku i 55,3 mln zł w II roku analizy w wariantcie bez RSS [redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne z krajów europejskich (SMC 2024 – Szkocja, NICE 2023 – UK, HAS 2023 – Francja, G-Ba 2023 – Niemcy).

Wytyczne szkockie – SMC 2024 – są wstępną warunkowo pozytywną rekomendacją, która sugeruje zasadność wprowadzenia wnioskowanego produktu Filsuvez w ramach ścieżki leczenia dla leków ultra-sierocych.

Zarówno wytyczne brytyjskie – NICE 2023, jak i niemieckie G-Ba 2023 rekomendują refundację Filsuvezu w populacji wnioskowanej, tj. u chorych w wieku ≥ 6 mies. z ranami o częściowej grubości związanymi dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB) oraz granicznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (JEB). NICE zaznacza jednak, że Filsuvez może stanowić opcję terapeutyczną, ale tylko gdy podmiot odpowiedzialny dostarczy lek zgodnie z ustaleniami handlowymi.

Francuski HAS 2023 wskazuje zasadność refundacji Filsuvezu, ale w ograniczonym wskazaniu, tj. w populacji z podtypem recesywnym dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (RDEB).

10. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wymaganiami minimalnymi.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Kern J.S., Sprecher E., Fernandez M.F. et al. 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.
- Murrell D.F., Bruckner A.L., Davis C. et al. 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. [abstrakt konferencyjny]
- Murrell D., Bruckner A.L., Sprecher E. et al. 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. [abstrakt konferencyjny]
- EASE**
- NICE 2023a. Highly Specialised Technology Birch bark extract for treating skin wounds associated with dystrophic and junctional epidermolysis bullosa [ID1505] Committee Papers, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst28/documents/committee-papers> [dostęp 24.09.2024]
- EMA EPAR 2022. Assessment report. Filsuvez. International non-proprietary name: birch bark extract. 22 April 2022. EMA/260035/2022.
- EMA EPAR 2023. Assessment report. Filsuvez. International non-proprietary name: birch bark extract. 14 December 2023. EMA/4657/2024

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- DEBRA (Denyer 2017)** Denyer J., Pillay E., Clapham J. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. *Wounds International*, 2017.
- ERN 2021** Has C., El Hachem M., Bučková H. i in. Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(12):2349–60.
- G-Ba 2023** Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Birch Bark Extract (treatment of wounds associated with epidermolysis bullosa (6 months and older)). 16 February 2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-9274/2023-02-16_AM-RL-XII_Birch-Bark-Extract_D-862_TrG_EN.pdf [dostęp 23.09.2024]
- HAS 2023** HAS. 03.02.2023. FILSUIVEZ (extrait sec raffiné d'écorce de bouleau). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3380200/fr/filsuvez-extrait-sec-raffine-d-ecorce-de-bouleau [dostęp 23.09.2024]
- NICE 2023** NICE. Birch bark extract for treating epidermolysis bullosa. Highly specialised technologies guidance. Reference number: HST28. Published: 20 September 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst28> [dostęp 23.09.2024]
- PTLR 2020** Sopata M., Jawień A., Mrozikiewicz-Rakowska B. i in., Wytyczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych – przegląd dostępnych substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu ran. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran, Leczenie Ran* 2020; 17(1): 1-21
- SMC 2024** Scottish Medicines Consortium 2024. SMC2651. birch bark extract (Filsuvez). <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/birch-bark-extract-filsuvez-uo-pathway-smc2651/> [dostęp 23.09.2024]

Pozostałe publikacje

- AOTMiT TLI Filsuvez 8/2023** Filsuvez (ekstrakt z gatunków *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh.) Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 Nr: 8/2023 [dostęp 20.09.2024]
- Fine 2016** Fine J.D. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016 Nov 1;152(11):1231-1238
- Has 2022** Has C., Hess M., Anemüller W. i in., Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Feb;37(2):402-410
- Petrof 2022** Petrof G., Papanikolaou M., Martinez A.E. i in., The epidemiology of epidermolysis bullosa in England and Wales: data from the national epidermolysis bullosa database. *Br J Dermatol*. 2022 May;186(5):843- 848