



IGNORANTIA NOCET

Vyjuvek® (beremagene geperpavec) w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma sp. z o.o.

Warszawa, 07.08.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

W dniu 07 sierpnia 2026 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OTLI.4131.3.2026. Pierwotnie analiza została zakończona 16 stycznia 2026 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy; - Kontrola jakości; - Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania; - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; - Opracowywanie wyników i wniosków; - Kontrola obliczeń; - Opis ograniczeń, podsumowania i dyskusji.
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania; - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; - Opracowywanie wyników i wniosków.
[Redacted]	Opis ograniczeń i podsumowania.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	15
2. Metodyka.....	16
3. Przegląd systematyczny	18
3.1. Źródła danych	18
3.2. Selekcja odnalezionych badań	19
3.3. Ocena jakości badań.....	19
3.4. Strategia wyszukiwania	19
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	21
3.6. Wynik przeglądu systematycznego	23
3.6.1. Opracowania wtórne	27
3.6.2. Badania pierwotne	28
3.7. Ekstrakcja danych	38
3.8. Ocena jakości informacji	38
3.9. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych	41
4. Ocena skuteczności B-VEC względem BSC na podstawie badania GEM-3.....	43
4.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.....	44
4.2. Trwałość odpowiedzi terapeutycznej	46
4.3. Zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków	47

4.4. Ocena jakości życia	49
5. Ocena długoterminowej skuteczności B-VEC na podstawie badania przedłużonego	51
5.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.....	51
5.2. Ocena jakości życia	55
5.3. Ocena satysfakcji z leczenia	60
6. Ocena bezpieczeństwa B-VEC na podstawie badania GEM-3.....	61
6.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	61
6.2. Zdarzenia niepożądane.....	63
6.3. Ocena immunogenności.....	64
7. Ocena bezpieczeństwa B-VEC na podstawie badania OLE.....	65
7.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	65
7.2. Zdarzenia niepożądane.....	68
8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	71
8.1.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA EPAR 2025</i>	71
8.1.2. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA RMP 2025</i>	72
8.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	73
8.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	73
8.2.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z baz ADRReports, WHO UMC oraz AEMS	76
9. Ograniczenia.....	78
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	80

11. Dyskusja	85
12. Załączniki	89
12.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC w podgrupach chorych	89
12.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC w zależności od statusu przeciwciał	90
12.3. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC w poszczególnych punktach czasowych	92
12.4. Zdarzenia niepożądane występujące u poszczególnych chorych w badaniu <i>OLE</i>	93
12.5. Dodatkowa analiza badania <i>GEM-1/2</i>	94
12.5.1. Ocena skuteczności B-VEC na podstawie badania <i>GEM-1/2</i>	94
12.5.2. Ocena bezpieczeństwa B-VEC na podstawie badania <i>GEM1/2</i>	99
12.5.3. Charakterystyka badania <i>GEM1/2</i>	101
12.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	104
12.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	105
12.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	106
12.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	108
12.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	110
12.10.1. Badanie <i>GEM-3, OLE</i>	110
12.11. Skale oceny jakości badań	114
12.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	120
12.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	121

13. Spis tabel	123
14. Spis rysunków	126
15. Bibliografia.....	128
15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA	128
15.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA	129
15.3. Pozostałe referencje bibliograficzne	129

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	ang. <i>anti-drug antibodies</i> – przeciwciała przeciwlekowe
ADR	ang. <i>Adverse Drug Reaction</i> – działanie niepożądane leku
ADRReports	ang. <i>EudraVigilance – European database of suspected Adverse Drug Reaction reports</i> – Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR 2	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2</i> – narzędzie do oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANCOVA	ang. <i>analysis of covariance</i> – analiza kowariancji
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
b/d	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
B-VEC	ang. <i>beremagene geperpavec</i> – miejscowa terapia genowa z funkcjonalnym genem <i>COL7A1</i>
C7	ang. <i>collagen type VII</i> – kolagen typu VII
CER	ang. <i>clinical event rate</i> – częstość występowania zdarzeń klinicznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CINAHL	ang. <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i> – baza literatury z zakresu pielęgniarstwa i nauk pokrewnych
COL7	ang. <i>collagen type VII</i> – kolagen typu VII
COL7A1	ang. <i>collagen type VII alpha 1</i> – gen łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII
COVID-19	ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i> – choroba koronawirusowa 2019
CTCAE v5.0	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0</i> – Wspólna Terminologia dla Kryteriów Działań Niepożądanych, wersja 5.0
DDEB	ang. <i>dominant dystrophic epidermolysis bullosa</i> – dominująca postać dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka
DEB	ang. <i>dystrophic epidermolysis bullosa</i> – postać dystroficzna pęcherzowego oddzielania się naskórka
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EB	łac. <i>Epidermolysis bullosa</i> – pęcherzowe oddzielanie się naskórka
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> – Europejski Publiczny Raport Oceny (raport EMA)
EQ-5D-5L	ang. <i>EuroQol five-dimension five-level questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w pięciu wymiarach, pięciostopniowy
EQ VAS	ang. <i>EuroQol Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa jakości życia, komponent kwestionariusza EQ-5D-5L
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLACC-R	ang. <i>Face, Legs, Activity, Cry, Consolability – Revised</i> – zmodyfikowana skala FLACC do oceny bólu u dzieci <6 lat
AEMS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> – System Zgłaszania Działań Niepożądanych FDA

Skrót	Rozwinięcie
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – Dobra Praktyka Kliniczna
GEM-1	ang. <i>Gene Expression Modulation study 1</i> – badanie kliniczne fazy 1 terapii B-VEC
GEM 1/2	ang. <i>Gene Expression Modulation study 1/2</i> – badanie kliniczne fazy 1/2 terapii B-VEC
GEM-3	ang. <i>Gene Expression Modulation study 3</i> – badanie kliniczne fazy 3 terapii B-VEC
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu (iloraz ryzyka w czasie)
HSV-1	ang. <i>herpes simplex virus type 1</i> – wirus opryszczki pospolitej typu 1
HSV1COL7A1	ang. <i>herpes simplex virus type 1 – collagen type VII alpha 1</i> – wektor wirusowy HSV-1 zawierający funkcjonalny gen COL7A1
IHE	ang. <i>Institute of Health Economics</i> – Instytut Ekonomiki Zdrowia (Kanada)
IL-4/13	interleukina 4 i interleukina 13
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja według zamiaru leczenia
JAK	kinaza Janusowa
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
MCMC	ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> – metoda Monte Carlo oparta na łańcuchach Markowa
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – Medyczny Słownik Terminologii Regulacyjnej
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – słownik haseł przedmiotowych stosowany w bazie Medline
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NaCl	ang. <i>sodium chloride</i> – chlorek sodu
NCT	ang. <i>National Clinical Trial</i> – numer badania klinicznego
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (Wielka Brytania)
OBS	obserwacja
OLE	ang. <i>open-label extension</i> – otwarta faza przedłużona badania klinicznego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PASS	ang. <i>Post-Authorisation Safety Study</i> – badanie bezpieczeństwa porejestacyjnego
PFU	ang. <i>plaque-forming unit</i> – jednostka tworząca łysinkę
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design</i> – schemat PICOS (Populacja, Interwencja, Komparator, Wyniki, Typ badania)
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> – wytyczne dotyczące raportowania przeglądów systematycznych i metaanaliz
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – randomizowane badanie kontrolowane
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RDEB	ang. <i>recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i> – postać dystroficzna pęcherzowego oddzielania się naskórka o recesywnym charakterze dziedziczenia
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem

Skrót	Rozwinięcie
RoB 2.0	ang. <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials, version 2.0</i> – narzędzie Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RWE	ang. <i>real-world evidence</i> – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej
SAS	ang. <i>Statistical Analysis System</i> – System Analizy Statystycznej
SCC	ang. <i>squamous cell carcinoma</i> – rak płaskonabłonkowy
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TSQM-9	ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, 9 items</i> – kwestionariusz satysfakcji z leczenia (9 pytań)
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa bólu
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre</i> – Centrum Monitorowania w Uppsale Światowej Organizacji Zdrowia

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Vyjuvek® (beremagene geperpavec, B-VEC) w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

POPULACJA

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vyjuvek®, populację docelową stanowią chorzy z dystroficzną postacią pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB, ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*), u których stwierdzono obecność mutacji w genie *COL7A1* kodującym łańcuch alfa-1 kolagenu typu VII. Produkt leczniczy Vyjuvek® jest wskazany do leczenia ran u tych chorych od urodzenia.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL Vyjuvek®*.

Szczegółowa charakterystyka populacji została określona w ramach proponowanego Programu Lekowego.

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka (EB, łac. *Epidermolysis bullosa*) to grupa rzadkich, genetycznie uwarunkowanych i nieuleczalnych chorób skóry. Są one wynikiem mutacji w genach kodujących białka strukturalne i adhezyjne odpowiedzialne za stabilność połączenia skóro-naskórkowego. Wspólną cechą wszystkich postaci EB jest zwiększona podatność skóry i błon śluzowych na uszkodzenia mechaniczne, prowadząca do powstawania pęcherzy, nadżerek i owrzodzeń, nawet przy niewielkich urazach.

Dystroficzna postać EB stanowi około 25% wszystkich przypadków EB. Charakteryzuje się powstawaniem pęcherzy w górnej warstwie skóry właściwej, poniżej błony podstawnej, w wyniku defektu lub braku kolagenu typu VII – kluczowego składnika włókien kotwiczących, odpowiedzialnych za stabilizację połączenia naskórka ze skórą właściwą. DEB dziedziczona jest w sposób dominujący lub recesywny, przy czym postać recesywna wiąże się z cięższym przebiegiem klinicznym.

Dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka, w szczególności jego postać recesywna, stanowi ciężką, przewlekłą i postępującą chorobę genetyczną, której przebieg wiąże się z przewlekłymi ranami, nasilonym stanem zapalnym, wyniszczeniem oraz wysokim ryzykiem powikłań układowych, w tym rozwoju raka kolczystokomórkowego. Obciążenie chorobą obejmuje zarówno aspekty kliniczne, jak i psychospołeczne oraz ekonomiczne. Obecnie dostępne postępowanie ma charakter wyłącznie objawowy i wspomagający – obejmuje pielęgnację ran, stosowanie opatrunków, leczenie bólu i świądu, a także zabiegi chirurgiczne. Brakuje skutecznych metod terapeutycznych wpływających na przyczynę choroby lub trwale modyfikujących jej przebieg.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Vyjuvek®.

Beremagene geperpavec jest genetycznie zmodyfikowanym, niezdolnym do replikacji wirusem opryszczki pospolitej typu 1, zawierającym funkcjonalny gen *COL7A1*. Po naniesieniu na ranę, wektor przenika do keratynocytów i fibroblastów, gdzie uruchamia produkcję kolagenu typu VII na drodze ekspresji genu *COL7A1*. Wytwarzane białko umożliwia formowanie włókien zakotwiczających, odpowiedzialnych za stabilne połączenie naskórka ze skórą właściwą, co prowadzi do odbudowy struktury skóry i trwałego zamykania się ran. Wektor działa wyłącznie miejscowo i nie integruje się z genomem komórki gospodarza.

Produkt posiada status leku sierociego i podlega dodatkowemu nadzorowi w zakresie bezpieczeństwa stosowania.

Produkt leczniczy Vyjuvek® stosowany miejscowo w postaci żelu, raz w tygodniu, bezpośrednio na otwarte rany w układzie siatki. Leczenie należy kontynuować do momentu zamknięcia ran.

KOMPARATOR

Zgodnie z aktualną wiedzą, nie istnieją obecnie żadne zarejestrowane alternatywne technologie medyczne o udowodnionej skuteczności leczenia we wnioskowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę międzynarodowe wytyczne kliniczne oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych i opinie ekspertów klinicznych w analizowanym wskazaniu, komparatorem odpowiednim dla ocenianej interwencji jest postępowanie objawowe (BSC), które obejmuje w szczególności opatrunki antyadhezyjne oraz miejscowe preparaty przeciwbakteryjne.

Na podstawie dostępnych danych wybrano przykłady produktów z tych kategorii stosowanych w ramach BSC:

- opatrunek antyadhezyjny Mepitel®;
- sulfatiazol srebra.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach Analizy klinicznej raportowane punkty końcowe dotyczą ocenianej jednostki chorobowej jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Uwzględniając powyższe, analizowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie;
- trwałość odpowiedzi;
- objawy zgłaszane przez chorych (m.in. nasilenie bólu podczas zmiany opatrunków);
- profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).

METODYKA

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

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono 11 publikacji, w tym:

- 2 publikacje do opisu badań pierwotnych: badanie *GEM-3 (Guide 2022)* oraz badanie *OLE (Marinkovich 2025)*;
- 3 publikacje wtórne (*Wang 2025, Danescu 2024, Pabón-Carrasco 2024*);
- 6 dokumentów do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka: *ChPL Vyjuvek®, EMA EPAR 2025, EMA RMP 2025, WHO UMC 2026, ADRReports 2026, AEMS 2026*.

Skuteczność preparatu B-VEC względem komparatora oceniono w badaniu *GEM-3* – randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu wewnątrzosobniczym, w którym u każdego chorego porównywano ranę leczoną B-VEC z raną kontrolną poddaną działaniu placebo.

Obie grupy otrzymywały równolegle standardowe leczenie wspomagające, dlatego w analizach grupę placebo określono jako BSC, a interwencyjną – jako B-VEC.

Długoterminową skuteczność preparatu B-VEC oceniano w otwartym badaniu przedłużonym (*OLE*) obejmującym dwie grupy chorych: osoby kontynuujące leczenie po zakończeniu badania *GEM-3* oraz wcześniej nieleczonych chorych. Badanie *OLE* zakończono w lipcu 2023 r. po zatwierdzeniu leku przez FDA, a chorzy zostali przekierowani na terapię komercyjną. Decyzja o wcześniejszym zakończeniu badania była związana z dostępnością leku na rynku, co umożliwiło dalsze leczenie poza protokołem badawczym.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Zastosowanie B-VEC wiązało się ze wzrostem odsetka całkowicie zagojonych ran, zarówno w okresie 3, jak i 6 miesięcy terapii.

W badaniu *GEM-3* odpowiedź na leczenie definiowano jako 100% reepitelizację skóry w obszarze wyjściowym rany, bez obecności wysięku, potwierdzoną przez badacza i utrzymującą się przez co najmniej 2 kolejne tygodnie. Po 6 miesiącach terapii odpowiedź na leczenie, stanowiącą pierwszorzędowy punkt końcowy, odnotowano w przypadku 67,4% ran leczonych B-VEC oraz 21,6% ran, w których zastosowano BSC. Całkowite wygojenie ran po 3 miesiącach, będące kluczowym drugorzędowym punktem końcowym, zaobserwowano w 70,6% ran poddanych działaniu B-VEC oraz w 19,7% ran w grupie BSC. Różnice między interwencją badaną a kontrolną były istotne statystycznie.

Ponadto na podstawie analizy *post hoc* wykazano utrzymującą się trwałość odpowiedzi terapeutycznej, zdefiniowaną jako całkowite zamknięcie rany zarówno po 3., jak i po 6. miesiącach, która wystąpiła w 49,7% ran poddanych działaniu preparatu B-VEC oraz w 7,1% ran, w których zastosowano BSC.

Wśród chorych kontynuujących terapię B-VEC uczestniczących w otwartym przedłużeniu całkowite zamknięcie ran wynosiło od 61,1% do 89,5%, co było spójne z wynikami badania *GEM-3*. Co więcej, wiele ran, które nie osiągnęły pełnego zamknięcia, wykazywało znaczną poprawę kliniczną zarówno w przypadku ran pierwotnych, jak i wtórnych.

Wyniki te wskazują, że przedłużone leczenie B-VEC w badaniu *OLE* nie tylko utrzymuje korzystny wpływ na zamykanie ran, ale również prowadzi do dalszej, długoterminowej poprawy klinicznej, potwierdzając skuteczność terapii obserwowaną w badaniu fazy III.

Zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunku

Średnia zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunku mierzona za pomocą VAS w 22. tygodniu względem wartości początkowej wynosiła -0,88 pkt. w przypadku ran leczonych preparatem B-VEC oraz -0,71 pkt. w przypadku ran, w których zastosowano BSC. Zbliżone średnie zmiany zaobserwowano w 24. i 26. tygodniu. Ze względu na niewielką liczebność próby (czterech chorych), nie było możliwe sformułowanie wniosków dotyczących nasilenia bólu ocenianego za pomocą skali FLACC-R u dzieci poniżej 6. roku życia.

Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia

U większości chorych zaobserwowano poprawę o co najmniej jeden stopień lub brak istotnych zmian w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L po sześciu miesiącach obserwacji w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Wyniki uzyskane w kwestionariuszu Skindex-29 pozostawały na ogół stabilne i porównywalne z wynikami początkowymi. Należy jednak zaznaczyć, że ocena zmian w jakości życia była ograniczona ze względu na stosunkowo krótki czas trwania obserwacji oraz brak możliwości zastosowania terapii B-VEC równocześnie w przypadku wszystkich ran.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Chociaż badanie *GEM-3* z zastosowaniem B-VEC w leczeniu dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka miało charakter randomizowanej próby kontrolowanej, analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona łącznie dla B-VEC i BSC. Wynikało to z zastosowanego modelu wewnątrzsobniczego, w którym poszczególni chorzy otrzymywali jednocześnie obie interwencje – B-VEC i placebo – aplikowane na różne rany. Taki układ uniemożliwiał jednoznaczną identyfikację związku zdarzeń niepożądanych z konkretnym leczeniem, co wymagało zbiorczej oceny profilu bezpieczeństwa dla całej populacji badanej.

Zarówno w badaniu *GEM-3*, jak i badaniu przedłużonym nie wystąpił żaden przypadek zgonu ani zdarzenie niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 9,7% chorych w badaniu *GEM-3* oraz 29,8% chorych w badaniu przedłużonym, przy czym żadnego z tych zdarzeń nie określono jako związanego z badanym lekiem.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 58,1% chorych podczas leczenia B-VEC w ramach badania *GEM-3* oraz u 74,5% chorych w badaniu *OLE*. Większość zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęściej występującymi zdarzeniami w badaniu *GEM-3* był świąd (9,7%), dreszcze (9,7%) i rak kolczystokomórkowy (9,7%). Wszystkie trzy przypadki raka płaskonabłonkowego wystąpiły w miejscach ran, które nie były narażone na działanie B-VEC ani placebo. Należy zaznaczyć, że u osób z dystroficzną postacią EB, zwłaszcza recesywną, występuje istotnie zwiększone ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry, który powstaje w miejscach przewlekłych ran i blizn oraz charakteryzuje się agresywnym przebiegiem. Profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu przedłużonym był spójny z wynikami uzyskanymi w badaniu 3. fazy.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Zgodnie z *ChPL* *Vyjuvek*® najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia B-VEC były dreszcze (9,7%) oraz świąd (9,7%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO UMC oraz AEMS należały zdarzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, co jest zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach klinicznych.

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku *Vyjuvek*® w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2025 roku. Informacje zawarte w tym dokumencie wskazują na występowanie udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania B-VEC. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku *Vyjuvek*® oceniono jako korzystny.

WNIOSKI

Analiza skuteczności B-VEC względem BSC wykazała znamienne przewagę aktywnego leczenia dla kluczowych efektów zdrowotnych. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania B-VEC i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka jest przewlekłą chorobą wymagającą specjalistycznej opieki, a dostępne leczenie ma charakter wyłącznie objawowy, koncentrując się na pielęgnacji ran i zapobieganiu zakażeniom, bez możliwości zahamowania postępu choroby. U chorych z ciężkimi postaciami DEB często konieczne są inwazyjne procedury, co dodatkowo zwiększa obciążenie chorobą.

Wśród chorych z DEB istnieje ogromna, niezaspokojona potrzeba dostępu do skutecznej terapii. Odpowiedzią na tę potrzebę jest miejscowa terapia genowa z zastosowaniem B-VEC ukierunkowana na przyczynę choroby, która umożliwia trwałe zamknięcie ran prowadzące do znacznej poprawy jakości życia chorych i ich rodzin.

Powyższe informacje wskazują, iż pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na dostęp do jedynego zarejestrowanego i skutecznego leczenia w populacji chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka.

Dlatego też biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, a także mając na uwadze względy etyczne, należy uznać za zasadne finansowanie beremagene geperpavec w populacji docelowej.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem 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 netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Vyjuvek® (B-VEC, beremagene geperpavec) stosowanego w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie do opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

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

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

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

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa beremagene geperpavec (B-VEC) przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, bazy danych dotyczących monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA dla leków i produktów biologicznych (AEMS), URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

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

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne w skali IHE [Formularz IHE²].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)* [Higgins 2024].

W załączniku 12.11 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka) oraz interwencji badanej (beremagene geperpavec). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego

² Pomimo prób odnalezienia odpowiedniego źródła zalecanej przez AOTMiT skali NICE, nie udało się odnaleźć referencji umożliwiającej cytowanie jej jako właściwego źródła. Zatem aby przeprowadzić odpowiednią analizę jakości włączonych badań, przeprowadzono szerokie wyszukiwanie na stronie NICE, na podstawie którego odnaleziono dokument wytycznych z 2024 roku na stronie <https://www.nice.org.uk/process/pmg20> (załącznik H). W dokumencie tym skala IHE została wymieniona jako skala dedykowana do badań bez grupy kontrolnej.

w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla beremagene geperpavec w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.7.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Chorzy od urodzenia z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka z mutacją lub mutacjami w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (<i>COL7A1</i>). Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Vyjuvek</i> ®. <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inne choroby dermatologiczne
Interwencja	Beremagene geperpavec w żelu stosowany zgodnie z <i>ChPL Vyjuvek</i> ®.	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	BSC ³ rozumiane jako brak leczenia przyczynowego skierowanego na mechanizm DEB.	Niezgodny z założeniem
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: - ocena skuteczności; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założeniami
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁴).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Publikacje niezgodne z założeniami.
	Publikacje pełnotekstowe. Włączano abstrakty konferencyjne, jeżeli zawierały wyniki dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacje pełnotekstowe.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

³ najlepsze leczenie wspomagające

⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Wynik przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 61 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 38 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 20 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową AEMS, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

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

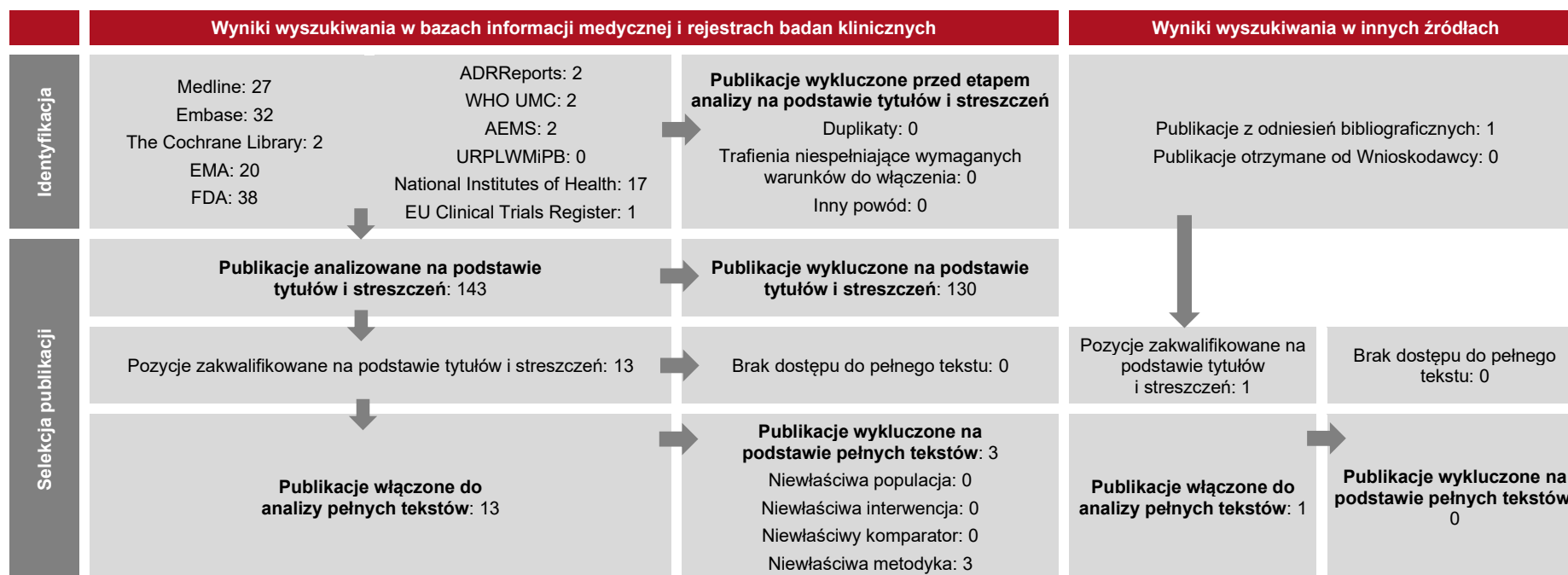
- 2 publikacje do opisu badań pierwotnych: badanie *GEM-3 (Guide 2022)* oraz badanie *OLE (Marinkovich 2025)*;
- 3 publikacje wtórne (*Wang 2025, Danescu 2024, Pabón-Carrasco 2024*);
- 6 dokumentów do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka: *ChPL Vyjuvek®, EMA EPAR 2025, EMA RMP 2025, WHO UMC 2026, ADRReports 2026, AEMS 2026*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na

diagramie PRISMA⁵ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.2.

⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej i rejestrach badań klinicznych	Wyniki wyszukiwania w innych źródłach
Badania włączone	Publikacje włączone do analizy: 11⁶ Badania wtórne: 3 publikacje (<i>Wang 2025</i>, <i>Danescu 2024</i>⁷, <i>Pabón-Carrasco 2024</i>) Badania pierwotne: 2 publikacje (<i>Guide 2022</i>, <i>Marinkovich 2025</i>) Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oraz opis stosunku korzyści do ryzyka: 6 dokumentów (<i>ChPL Vyjuvek®</i>, <i>EMA EPAR 2025</i>, <i>EMA RMP 2025</i>, <i>WHO UMC 2026</i>, <i>ADRReports 2026</i>, <i>AEMS 2026</i>)	

⁶ Dodatkowo zdecydowano o przedstawieniu w załączniku głównych wyników z badania *GEM 1/2* (publikacja *Gurevich 2022*), gdyż stanowiły one wkład w analizę ekonomiczną, lecz nie spełniały kryteriów włączenia wyszczególnionych w PICOS

⁷ Publikacja odnaleziona na podstawie odniesień bibliograficznych

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (*Wang 2025, Danescu 2024, Pabón-Carrasco 2024*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Zarówno przegląd *Wang 2025*, jak i *Danescu 2024* uzyskały ocenę 4/5 w skali Cook, a w klasyfikacji AOTMiT zostały określone jako IB. Ponadto, zostały one ocenione jako przeglądy o bardzo niskiej jakości na podstawie skali AMSTAR 2. Przegląd *Pabón-Carrasco 2024* otrzymał ocenę 5/5 w skali Cooka, klasyfikację IA według AOTMiT oraz został oceniony jako przegląd o niskiej jakości według AMSTAR 2.

W przeglądzie systematycznym *Wang 2025*, obejmującym 30 badań, celem było przedstawienie postępów w leczeniu dziedzicznej EB, zarówno poprzez terapie nieswoiste (pielęgnacja ran, leczenie świądu), jak i ukierunkowane – genowe oraz komórkowe. Wskazano, że miejscowe leczenie, takie jak Oleogel-S10, kalcypotriol czy gentamycyna, ma umiarkowaną skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa, natomiast w terapii ogólnoustrojowej analizowano m.in. apremilast, cyklosporynę i mykofenolan mofetylu. Szczególne znaczenie nadano B-VEC – pierwszej zatwierdzonej przez FDA terapii genowej dla chorych z DEB – oraz Oleogelowi-S10, dopuszczonemu w leczeniu ran u chorych z DEB i JEB od 6. miesiąca życia. Omówiono także wstępne wyniki terapii komórkowych (fibroblasty, komórki mezenchymalne, przeszczepy szpiku). Autorzy podkreślili brak standardowych wytycznych terapeutycznych i konieczność dalszych badań [Wang 2025].

Przegląd systematyczny *Danescu 2024* miał na celu przedstawienie postępów terapeutycznych w leczeniu EB, obejmując terapie przyczynowe (genowa, białkowa, komórkowa, RNA) oraz wspomagające (przeciwświądowe, przeciwzapalne, przeciwbłiznowe). Uwzględniono 89 badań identyfikowanych w PubMed i ClinicalTrials.gov do marca 2024 r. B-VEC został wskazany jako przełomowa i pierwsza zatwierdzona terapia genowa dla dystroficznej postaci EB, która w badaniach klinicznych wykazała skuteczność w poprawie gojenia ran. Zwrócono jednak uwagę, że wysoki koszt terapii stanowi istotną barierę dla jej szerokiego zastosowania klinicznego [Danescu 2024].

Przegląd systematyczny *Pabón-Carrasco 2024* objął 23 badania kliniczne dotyczące leczenia miejscowego ran u chorych z dystroficzną postacią EB. W analizowanych publikacjach

najczęściej oceniano skuteczność opatrunków, Oleogelu S-10, diacereinę 1%, alantoiny, fibroblastów oraz kalcyotropoliu. Autorzy szczególnie wyróżnili terapię genową B-VEC jako pierwszą zatwierdzoną miejscową terapię genową opartą na nieintegrującym wektorze HSV-1, przywracającą ekspresję kolagenu typu VII. Podkreślono potrzebę dalszych badań klinicznych o ujednoliconej metodologii, które umożliwią porównanie wyników oraz ocenę możliwych synergii między leczeniem miejscowym a terapiami przyczynowymi, takimi jak leczenie genowe, komórkowe czy białkowe [Pabón-Carrasco].

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 12.8 i 12.9.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również dwa badania pierwotne. Zidentyfikowano:

- badanie *GEM-3*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo B-VEC względem BSC⁸;
- badanie *OLE*, oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo B-VEC.

Badanie *GEM-3* stanowiło podstawę rejestracyjną terapii B-VEC i objęło 31 chorych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem DEB, z czego 30 miało postać recesywną, a 1 chory dominującą. Wśród uczestników znalazło się pięć osób, które brały wcześniej udział w badaniu 1/2 fazy. W ramach badania *GEM-3* leczenie prowadzono jednak na innych zmianach skórnych niż we wcześniejszym etapie. W badaniu zastosowano układ wewnątrzosobniczy, w którym losowo przydzielano wybrane pary ran (62 rany) do leczenia B-VEC lub placebo. Interwencja była podawana miejscowo raz w tygodniu przez okres 26 tygodni w dawce od 4×10^8 do $1,2 \times 10^9$ PFU, zależnie od wyjściowej wielkości rany. Maksymalna tygodniowa dawka była ustalana na podstawie wieku chorego. W przypadku ponownego otwarcia rany leczenie wznawiano, a w przypadku jej wygojenia – pomijano. Placebo stanowił żel Methocel z roztworem soli fizjologicznej, stosowany według analogicznego schematu. Randomizacja w obrębie chorego pozwalała na redukcję zmienności międzyosobniczej i zwiększenie mocy statystycznej.

⁸ W związku z tym, że zarówno grupa kontrolna jak i grupa badana miały możliwość stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (odpowiednio PLC+BSC i B-VEC+BSC), w celu zachowania przejrzystości analiz w raporcie, grupę chorych przypisanych do ramienia placebo oznaczono jako grupę BSC, natomiast grupę chorych przypisanych do ramienia interwencji badanej jako grupę B-VEC

Do badania zakwalifikowano chorych w wieku od 1 do 44 lat (mediana: 16 lat), przy czym 61% populacji stanowili chorzy poniżej 18. roku życia. Kryteriami włączenia były: wiek ≥ 6 miesięcy, kliniczne oraz genetyczne potwierdzenie rozpoznania DEB, a także obecność dwóch zmian skórnych odpowiadających sobie pod względem lokalizacji, wielkości oraz wyglądu. Z udziału wykluczono osoby, u których w obrębie ranny stwierdzono czynny/przebyty nowotwór lub aktywne zakażenie.

Leczenie prowadzono w trzech ośrodkach w Stanach Zjednoczonych w okresie od sierpnia 2020 r. do kwietnia 2021 r. Przed zakończeniem badania trzech chorych (9,7%) zrezygnowało z udziału z przyczyn niezwiązanych z interwencją (utrata z okresu obserwacji, przeprowadzka, ograniczenia związane z pandemią COVID-19). Wszyscy uczestnicy badania zostali uwzględnieni zarówno w analizie skuteczności (populacja ITT), jak i w analizie bezpieczeństwa.

Chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu *GEM-3* lub kwalifikowali się niezależnie od wcześniejszego leczenia, mogli zostać włączeni do jego długookresowego przedłużenia – badania *OLE*.

Kontynuacja badania prowadzona była bez randomizacji oraz grupy kontrolnej, co uzasadniono uzyskaną skutecznością terapii w badaniu *GEM-3*. Badanie *OLE* objęło łącznie 47 chorych z klinicznym rozpoznaniem DEB, w tym 45 z postacią recesywną oraz 2 z dominującą. Spośród nich 24 chorych kontynuowało leczenie po zakończeniu udziału w badaniu *GEM-3*, natomiast 23 chorych stanowiły osoby nowo włączone, wcześniej nieleczone B-VEC. Mediana wieku uczestników wynosiła 16,7 roku (zakres: 0,5-45,9), przy czym 38% stanowili chorzy poniżej 12. roku życia. W populacji przeważali mężczyźni (63,8%) oraz osoby rasy białej (68,1%).

Preparat był stosowany raz w tygodniu, z wykorzystaniem techniki matrycy kroplowej w wyznaczonych obszarach docelowych obejmujących całe ciało. Wielkość dawki ustalano na podstawie wieku: chorzy w wieku ≥ 3 lat otrzymywali 2,0 ml preparatu, a < 3 lat – 1,0 ml. Preparat B-VEC podawano w maksymalnym tygodniowym stężeniu 10^9 PFU/ml. Każdy obszar był leczony do momentu całkowitego wygojenia ran, po czym przechodzono do kolejnego.

W badaniu przedłużonym *OLE* leczenie przerwało łącznie 40 spośród 47 chorych (85,1%). Najczęstszą przyczyną zakończenia udziału było zakończenie badania przez sponsora po uzyskaniu rejestracji preparatu i przejściu na leczenie komercyjne ($n=34$; 72,3%). Dodatkowymi przyczynami były: wycofanie zgody ($n=5$; 10,6%) – związane m.in.

z trudnościami logistycznymi (dojazd do ośrodka: n=3), koniecznością częstszej zmiany opatrunków poza środowiskiem domowym (n=1) lub skoncentrowania się na leczeniu nawrotowego raka kolczystokomórkowego (n=1), a także utrata z obserwacji (n=1; 2,1%). Zgodnie z protokołem badanie ukończyło 7 chorych (14,9%).

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji w ramach *OLE*. Analizy przeprowadzono osobno dla chorych kontynuujących leczenie z badania *GEM-3* oraz dla wcześniej nieleczonych chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.10.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (B-VEC)	Komparator
GEM-3 (Guide 2022)	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wewnątrzosobnicze, wielośrodkowe, fazy 3, z długookresowym przedłużeniem; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	26 tygodni	Chorzy z dystroficzną postacią EB (DEB); 30 z postacią recesywną (RDEB), 1 z dominującą (DDEB); W badaniu stosowano randomizację w obrębie par ran (62 zmiany skórne).	Grupa badana/kontrolna: N= 31	B-VEC – miejscowo stosowany preparat wirusowy zawierający funkcjonalną kopię genu COL7A1, zmieszany z żelem Methocel. Aplikowany raz w tygodniu wyłącznie na otwarte rany w dawce od 4×10 ⁸ do 1,2×10 ⁹ PFU, zależnej od wyjściowej wielkości rany. Maksymalna tygodniowa dawka była określana na podstawie wieku chorego. W przypadku ponownego otwarcia rany aplikację wznowiano, a w przypadku jej wygojenia – pomijano.	Placebo – żel Methocel zmieszany z roztworem NaCl, aplikowany zgodnie z tą samą procedurą co B-VEC (raz w tygodniu na otwarte rany).
						Uwagi: n/d	
OLE (Marinkovich 2025)	Długookresowe przedłużenie badania GEM-3; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	IHE:17/20	112 tygodni (mediana: 81)	Chorzy z dystroficzną postacią EB (DEB); 45 z postacią recesywną (RDEB), 2 z dominującą (DDEB); 24 chorych kontynuujących	Grupa badana: N= 47 Grupa kontrolna: n/d	B-VEC – podawany miejscowo raz w tygodniu w maksymalnym stężeniu 10 ⁹ PFU/ml. Chorzy ≥3 lat otrzymywali 2,0 ml, <3 lat – 1,0 ml. Preparat наносzono techniką	Nie stosowano komparatora – badanie prowadzone w schemacie otwartym, bez randomizacji ani placebo.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (B-VEC)	Komparator
				leczenie z GEM-3 i 23 chorych wcześniej nieleczonej B-VEC		matrycy kroplowej (ok. 1 cm × 1 cm) na rany. Leczenie kontynuowano w danym obszarze do całkowitego wygojenia ran, a następnie przechodzono do kolejnego obszaru. Leczenie prowadzono sekwencyjnie, aż do ukończenia terapii.	
						Uwagi: n/d	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych z badania *GEM-3* i *OLE*, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 12.10. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

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

- odsetek ran pierwotnych z całkowitym wygojeniem po 6 miesiącach obserwacji (tj. w tygodniach 22. i 24. lub tygodniach 24. i 26.), przy czym za odpowiedź na leczenie uznawano jedynie rany zamknięte przez co najmniej 2 kolejne tygodnie;
- odsetek ran pierwotnych z całkowitym wygojeniem po 3 miesiącach obserwacji (tj. w tygodniach 8. i 10. lub tygodniach 10. i 12.);
- trwałość odpowiedzi terapeutycznej, rozumiana jako utrzymanie całkowitego wygojenia przez co najmniej 2 kolejne wizyty w odstępie 2 tygodni (analiza *post hoc* dla 3. i 6. miesiąca);
- zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków w porównaniu z wartością wyjściową oceniana:
 - skalą VAS u chorych w wieku ≥ 6 lat;
 - skalą FLACC-R u dzieci < 6 lat;
- zmiana jakości życia w zakresie ogólnym i związanym ze stanem skóry oceniana przy użyciu:
 - kwestionariusza EQ-5D-5L;
 - kwestionariusza Skindex-29;
- profil bezpieczeństwa (np. zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie i zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia, obecność przeciwciał przeciwko HSV-1 i COL7).

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

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Całkowite zamknięcie rany pierwotnej	GEM-3	Odsetek ran pierwotnych z całkowitym zamknięciem po 6 miesiącach (tydzień 22. i 24. lub tydzień 24. i 26.). Odpowiedź była definiowana jako 100% reepitelizacja skóry w obszarze wyjściowym rany, bez obecności wysięku, potwierdzona przez badacza, utrzymująca się przez co najmniej 2 kolejne tygodnie.	Im wyższy odsetek ran całkowicie zamkniętych, tym większa skuteczność leczenia.	Całkowite zamknięcie przewlekłej rany to obiektywny i klinicznie istotny punkt końcowy w badaniach leczenia ran przewlekłych. Zgodnie z wytycznymi FDA, skuteczność należy oceniać jako odsetek całkowicie zamkniętych ran w określonym czasie. Większą skuteczność wykazuje interwencja, dla której ten odsetek jest istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej [FDA 2006].
	OLE	Odsetek ran pierwotnych z całkowitym zamknięciem po 3, 6, 9 i 12 miesiącach. Odpowiedź była definiowana jako 100% reepitelizacja skóry w obszarze wyjściowym rany, bez obecności wysięku, potwierdzona przez badacza.		
Całkowite zamknięcie rany pierwotnej po 3 miesiącach	GEM-3	Odsetek ran pierwotnych z całkowitym zamknięciem po 3 miesiącach (tydzień 8. i 10. lub tydzień 10. i 12.). Odpowiedź była definiowana jako 100% reepitelizacja skóry w obszarze wyjściowym rany, bez obecności wysięku, potwierdzona przez badacza, utrzymująca się przez co najmniej 2 kolejne tygodnie.	Im wyższy odsetek ran całkowicie zamkniętych po 3 miesiącach, tym większa skuteczność leczenia.	Wczesne zamknięcie rany świadczy o szybszej odpowiedzi terapeutycznej i może zmniejszyć ryzyko powikłań takich jak infekcje czy ból.
Trwałość odpowiedzi terapeutycznej	GEM-3	Potwierdzone całkowite zamknięcie rany utrzymujące się przez co najmniej 2 kolejne wizyty (oddalone o 2 tygodnie) w 3. i 6. miesiącu obserwacji (analiza post hoc).	Im większe zmniejszenie bólu, tym większa skuteczność leczenia.	Potwierdzenie stabilności odpowiedzi pozwala ocenić długoterminową skuteczność leczenia w EB.
Zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków	GEM-3	Ocena zmiany natężenia bólu od wartości wyjściowej do tygodni 22, 24 i 26 za pomocą skali VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa) dla chorych w wieku ≥6 lat oraz skali	Im większe zmniejszenie bólu, tym większa skuteczność leczenia; VAS	Zmniejszenie bólu jest istotne z punktu widzenia jakości życia chorych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		FLACC-R (ang. <i>Face, Legs, Activity, Cry, Consolability</i> – Revised) dla dzieci <6 lat. Skala VAS to 10-centymetrowa linia, na której chory zaznacza odczuwany poziom bólu (od 0 – brak bólu do 10 najgorszy wyobrażalny ból). Skala FLACC-R służy do oceny behawioralnej obecności i nasilenia bólu u małych dzieci.	to wizualna analogowa skala bólu, FLACC-R służy do oceny bólu na podstawie zachowania dzieci niepotrafiących wyrazić bólu werbalnie.	z EB. Skala FLACC jest ważnym i wiarygodnym narzędziem stosowanym w ocenie bólu [Merkel 1997]. Ocena bólu za pomocą skali VAS jest istotna klinicznie w kontekście EB, ponieważ pozwala monitorować skuteczność leczenia oraz wdrażać działania profilaktyczne, takie jak stosowanie atraumatycznych opatrunków czy leczenie infekcji skóry, które mają na celu ograniczenie nasilenia bólu [Salavastru 2013].
Zmiana jakości życia – ogólna i związana ze stanem skóry	GEM-3	Ocena zmian przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D-5L (ang. EuroQol 5-Dimensions 5-Levels) oraz Skindex-29. EQ-5D-5L to narzędzie do oceny ogólnego stanu zdrowia w pięciu domenach: mobilność, samoopieka, codzienne czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja, z pięcioma poziomami nasilenia. Skindex-29 to kwestionariusz specyficzny dla chorób skóry, który ocenia objawy, funkcjonowanie emocjonalne i społeczne. Zakres punktacji wynosi od 1 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na gorszą jakość życia.	Im większa poprawa jakości życia, tym większa skuteczność leczenia.	Jakość życia jest kluczowym wymiarem oceny interwencji w EB, zgodnie z rekomendacjami HTA. Kwestionariusz EQ-5D stanowi preferowane narzędzie do pomiaru jakości życia u osób powyżej 12. roku życia [AOTMiT 2019].
	OLE			
Ocena satysfakcji z leczenia		Ocena satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza – (TSQM-9), obejmującego trzy domeny: skuteczność, wygoda stosowania i ogólna satysfakcja. Kwestionariusz był wypełniany przez chorych na zakończenie badania OLE, a wyniki przedstawiono w postaci średnich wartości procentowych dla każdej domeny. Zakres punktacji wynosi od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki oznaczają większą satysfakcję z leczenia.	Im wyższe wyniki w poszczególnych domenach TSQM-9, tym większa satysfakcja z leczenia.	TSQM-9 umożliwia ocenę subiektywnego doświadczenia chorego w zakresie skuteczności, wygody stosowania i ogólnej satysfakcji z leczenia. Narzędzie to wykazuje wysoką

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				trafność i czułość w różnicowaniu interwencji terapeutycznych oraz może stanowić czynnik przestrzegania zaleceń terapeutycznych [Atkinson 2004, Bharmal 2009].
Profil bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	GEM-3	Monitorowanie zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich i o ciężkim nasileniu), wyników badań fizykalnych, parametrów życiowych i laboratoryjnych oraz ocena obecności przeciwciał przeciwko HSV-1 i COL7 przed i po leczeniu. Zdarzenia klasyfikowano zgodnie z MedDRA (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – Medyczny Słownik Terminologii Regulacyjnej) i oceniano ich ciężkość zgodnie z CTCAE v5.0 (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Wspólna Terminologia dla Kryteriów Działań Niepożądanych, wersja 5.0). Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z dobrą praktyką kliniczną (GCP) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane	Im mniej zdarzeń/działań niepożądanych i niższe ich nasilenie, tym większe bezpieczeństwo terapii.	Ocena bezpieczeństwa zgodnie z międzynarodowymi standardami klasyfikacji i raportowania działań niepożądanych oraz uwzględnienie potencjalnej immunogenności leczenia. Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane [CTCAE 2017].
	OLE	Związek z badanym lekiem: Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach: • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne.		

3.7. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Vyjuvek®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 12.12);
- nie liczone parametry względnych (OR, RD, MD) i nie szacowano istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami, jeżeli nie zrobili tego autorzy publikacji. Prezentowano tylko obliczenia i p-wartości dostępne w publikacji;
- nie ekstrahowano wyników dla pojedynczych chorych;
- nie odczytywano danych z wykresów, w przypadku braku podania na wykresach dokładnych danych liczbowych.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *GEM-3* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 12.11.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *GEM-3* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych również było niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GEM-3 wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	GEM-3 (Guide 2022)
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)		
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	TAK
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	TAK
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji) (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	NIE
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	NIE
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	TAK
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	TAK
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	GEM-3 (Guide 2022)
	Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	NIE
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	NIE
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE lub BRAK INFORMACJI Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	NIE
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	TAK
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	NIE
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko

3.9. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych

Wielkość próby w badaniu GEM-3 została oszacowana na podstawie danych z badania fazy 1/2, dotyczących odsetka odpowiedzi obserwowanych w tygodniach 8–12, z wykorzystaniem testu McNemara. Przy założeniu mocy statystycznej 90% i dwustronnym poziomie istotności $\alpha = 0,05$, obliczono, że udział 24 chorych, z których każdy miał parę ran pierwotnych (jedna leczona B-VEC, druga placebo), pozwoli na wykrycie istotnej różnicy między grupami. Przyjęto, że rzeczywisty odsetek odpowiedzi wynosi 75% dla rany leczonej B-VEC i 25% dla placebo, a odpowiedzi w obrębie par ran są nieskorelowane [Guide 2022].

Uwzględniając możliwość przedwczesnego zakończenia udziału przez część chorych (szacunkowo 20–25%), docelową wielkość próby ustalono na 30–32 osoby. Analizy skuteczności pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych oraz zestawienia danych wyjściowych przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich chorych, u których dokonano randomizacji ran pierwotnych [Guide 2022].

W badaniu zastosowano hierarchiczny schemat testowania punktów końcowych. Możliwość przeprowadzenia formalnej analizy dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (odsetek ran całkowicie zagojonych po 3 miesiącach) była uzależniona od uzyskania istotności statystycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego (pełne zagojenie ran po 6 miesiącach). W przypadku spełnienia tego warunku, ten sam poziom istotności ($\alpha = 0,05$) mógł zostać zastosowany do analizy kolejnego punktu. Takie podejście ogranicza ryzyko błędów wynikających z wielokrotnego testowania i zapewnia większą wiarygodność wyników [Guide 2022].

Zarówno pierwszorzędowy punkt końcowy, jak i kluczowy drugorzędowy punkt końcowy dotyczyły wyników ocenianych na poziomie chorego i miały charakter zmiennych binarnych – mierzono obecność całkowitego wygojenia rany (tak/nie). Wyniki przedstawiono w formie odsetka chorych, którzy osiągnęli pozytywną odpowiedź w każdej z badanych grup [Guide 2022].

Pozostałe analizy skuteczności obejmowały m.in. ocenę częstości całkowitego wygojenia ran w dodatkowych punktach czasowych, trwałość wygojenia (potwierdzona w dwóch kolejnych wizytach w odstępie 2 tygodni, w 3. i 6. miesiącu), różnice w stopniu nasilenia bólu związanego ze zmianą opatrunków (oceniane przy użyciu skali VAS lub FLACC-R), a także zmiany

w ogólnej i skórnej jakości życia (mierzone przy pomocy kwestionariuszy EQ-5D-5L i Skindex-29). Przeprowadzono również analizy w wybranych podgrupach, takich jak wiek, płeć oraz – w ramach analizy *post hoc* – według powierzchni ran pierwotnych [Guide 2022].

Różnice między grupami w zakresie zmiany nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków oceniano za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA), uwzględniającej jako efekty stałe rodzaj stosowanego produktu oraz poszczególnych chorych, a jako współmienną – wyjściowy poziom bólu. Zmiany w wynikach kwestionariuszy EQ-5D-5L i Skindex-29 przedstawiono w postaci średnich wartości wraz z błędami standardowymi. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS, wersja 9.4 [Guide 2022].

Tego typu analizy nie zostały objęte korektą na wielokrotność porównań statystycznych. Oznacza to, że nie zastosowano w ich przypadku formalnych procedur ograniczających ryzyko błędu pierwszego rodzaju, wynikającego z przeprowadzania wielu testów jednocześnie. W konsekwencji, nawet jeśli w analizach tych uzyskano istotność statystyczną, nie mogą one stanowić podstawy do jednoznacznych i wiążących wniosków dotyczących skuteczności interwencji [Guide 2022].

Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę B-VEC lub placebo [Guide 2022].

W analizie punktów końcowych dotyczących skuteczności, ze względu na sparowany charakter danych wynikający z przypisania każdemu choremu pary ran (jednej leczonej B-VEC, drugiej placebo), zastosowano dokładny test McNemara odpowiedni do porównań w obrębie par obserwacji. W celu uzupełnienia brakujących danych zastosowano metodę imputacji wielokrotnej opartą na algorytmie łańcucha Markowa Monte Carlo (MCMC), przy założeniu wspólnego wielowymiarowego rozkładu normalnego dla wszystkich zmiennych uwzględnionych w modelu imputacyjnym. Ostateczne wyniki uzyskano poprzez połączenie 10 kompletnych zestawów danych. Obliczono 95-procentowe przedziały ufności dla różnic między odsetkiem ran odpowiadających na leczenie B-VEC w porównaniu z placebo [Guide 2022].

W badaniu przedłużonym *OLE* nie przewidziano formalnego testowania hipotez statystycznych — zaplanowano wyłącznie analizy opisowe. Uzyskane wyniki przedstawiono oddzielnie dla chorych kontynuujących udział po zakończeniu badania *GEM-3* oraz dla osób wcześniej nieleczonych przy pomocy B-VEC [Marinkovich 2025].

4. Ocena skuteczności B-VEC względem BSC na podstawie badania GEM-3

Skuteczność B-VEC względem PLC oceniono na podstawie badania GEM-3.

Badanie było randomizowane, przeprowadzone w podwójnie zaślepionym układzie wewnątrzsobniczym, w którym u każdego chorego porównywano ranę leczoną preparatem B-VEC z raną kontrolną otrzymującą placebo. Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- trwałość odpowiedzi terapeutycznej;
- zmiana nasilenie bólu podczas zmiany opatrunku;
- ocena jakości życia.

Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu mieli rozpoznaną recesywną postać dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka, z wyjątkiem jednego przypadku postaci dominującej. Rany pierwotne miały porównywalną wielkość w grupach leczonych preparatem B-VEC (mediana: 10,6 cm²) i placebo (mediana: 10,4 cm²), przy czym rozmiar ran różnił się między chorymi i zawierał się w zakresie od 2,3 do 57,3 cm².

W związku z tym, że zarówno grupa kontrolna, jak i grupa badana miały możliwość stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (odpowiednio PLC+BSC i B-VEC+BSC), w celu zachowania przejrzystości analiz w raporcie, grupę chorych przypisanych do ramienia placebo oznaczono jako grupę BSC, natomiast grupę chorych przypisanych do ramienia interwencji badanej jako grupę B-VEC.

Analizę skuteczności pierwszorzędowego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego przeprowadzono w populacji ITT, tj. u wszystkich chorych poddanych randomizacji. Wyżej wymienione punkty końcowe testowane były w sposób hierarchiczny. Szerokości przedziałów ufności dla różnic między grupami badawczymi we wszystkich pozostałych analizach nie zostały skorygowane pod kątem wielokrotności porównań, wobec czego na podstawie tych wyników nie można formułować jednoznacznych wniosków.

W związku z tym nie obliczano parametrów względnych (OR, RD, MD) i nie szacowano istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami, jeżeli nie zrobili tego autorzy publikacji. Prezentowano tylko obliczenia i p-wartości dostępne w publikacji.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *GEM-3* stanowiło całkowite zamknięcie rany pierwotnej po 6 miesiącach terapii. Odpowiedź była definiowana jako 100% reepitelizacja skóry w obszarze wyjściowym rany, bez obecności wysięku, potwierdzona przez badacza i utrzymująca się przez co najmniej 2 kolejne tygodnie.

Odsetek ran, które całkowicie wygoiły się po 6 miesiącach, wynosił 67,4% w przypadku ran leczonych B-VEC oraz 21,6% w przypadku ran, w których zastosowano BSC. Różnica między interwencją badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Całkowite wygojenie ran po 3 miesiącach, będące kluczowym drugorzędowym punktem końcowym, zaobserwowano w 70,6% ran poddanych działaniu B-VEC oraz w 19,7% ran w grupie BSC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Odpowiedź na leczenie oceniano również w podgrupach z uwzględnieniem płci, wieku i rozmiaru rany, jednak moc statystyczna dla porównań w poszczególnych podgrupach była ograniczona. Szczegółowe wyniki dla podgrup przedstawiono w załączniku 12.1. U jedynego uczestniczącego w badaniu chorego z dominującą postacią dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka, całkowite wygojenie po 6 miesiącach wystąpiło w ranie leczonej B-VEC, natomiast nie zaobserwowano go w ranie kontrolnej, w której zastosowano BSC.

Odpowiedź na leczenie B-VEC nie była zależna od wyjściowego statusu serologicznego względem HSV-1 ani od serokonwersji przeciwciał anty-C7. Analizy *post hoc* wykazały porównywalną skuteczność terapii niezależnie od obecności przeciwciał anty-C7 po 6 miesiącach oraz statusu serologicznego HSV-1 na początku badania. Szczegółowe dane zestawiono w załączniku 12.2.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC względem BSC

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	B-VEC		BSC		Bezwzględna różnica (95% CI)	IS**
			n (%)* [dotyczy liczby ran]	N	n (%)* [dotyczy liczby ran]	N		
Pierwszorzędowy punkt końcowy								
GEM-3 (Guide 2022)	6	Całkowite zamknięcie rany pierwotnej po 6 miesiącach***	20,9 (67,4)	31	6,7 (21,6)	31	46 (24; 68)	TAK p=0,002
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy								
GEM-3 (Guide 2022)	3	Całkowite zamknięcie rany pierwotnej po 3 miesiącach^	21,9 (70,6)	31	6,1 (19,7)	31	51 (29; 73)	TAK p<0,001

*w celu uwzględnienia brakujących danych zastosowano metodę wielokrotnej imputacji, z której wynikają ułamkowe wartości

**p-wartość podana przez autorów publikacji

***odsetek ran pierwotnych z całkowitym zamknięciem oceniano w tygodniu 22. i 24. lub tygodniu 24. i 26.

^odsetek ran pierwotnych z całkowitym zamknięciem oceniano w tygodniu 8. i 10. lub tygodniu 10. i 12.

Potencjał terapeutyczny preparatu B-VEC w leczeniu dużych, przewlekłych ran został jakościowo oceniony na podstawie wyników dotyczących ran wtórnych. Przykład leczonej rany wtórnej o powierzchni przekraczającej 100 cm² został przedstawiony na poniższym rysunku. Przypadek 21-letniego chorego z RDEB ukazuje skuteczność B-VEC w leczeniu przewlekłej rany, która pozostawała otwarta przez ponad 10 lat. Po terapii rana uległa wygojeniu, co umożliwiło choremu powrót do codziennych czynności, takich jak kąpiel. Przykład ten podkreśla potencjał B-VEC w leczeniu także rozległych ran przewlekłych.

Rysunek 2.

Obraz dużej, przewlekłej rany wtórnej przed leczeniem i po leczeniu preparatem B-VEC



Źródło: Guide 2022 suplement

4.2. Trwałość odpowiedzi terapeutycznej

W badaniu *GEM-3* analizy *post hoc*, w tym dotyczące trwałości gojenia ran, zastosowano w celu pełniejszej oceny klinicznej skuteczności B-VEC, ponieważ trwałość wygojenia nie była formalnie zaplanowanym punktem końcowym, a nawrotowy charakter ran w DEB wymaga dodatkowych analiz pozwalających ocenić długoterminowy efekt leczenia. Dodatkowo, ograniczona wielkość próby – typowa dla badań w chorobach ultrarzadkich – uzasadniała wykorzystanie analiz *post hoc* w celu lepszego zrozumienia danych, których nie można było w pełni przewidzieć i szczegółowo zaplanować na etapie protokołu.

Na podstawie analizy *post hoc* wykazano, że trwałość odpowiedzi terapeutycznej, zdefiniowana jako całkowite zamknięcie rany zarówno po 3., jak i po 6. miesiącach, wystąpiła w 49,7% ran poddanych działaniu preparatu B-VEC oraz jedynie w 7,1% ran, w których zastosowano BSC. Odsetki ran całkowicie zagojonych w różnych punktach czasowych przedstawiono w załączniku 12.3.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Osiągnięcie trwałej odpowiedzi terapeutycznej w trakcie leczenia B-VEC względem BSC

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	B-VEC		BSC		Różnica (95% CI)**
			n (%)* [dotyczy liczby ran]	N	n (%)* [dotyczy liczby ran]	N	
Drugorzędowe punkty końcowe							
<i>GEM-3 (Guide 2022)</i>	6	Trwała odpowiedź terapeutyczna	15,4 (49,7)	31	2,2 (7,1)	31	42,6 (22,6; 62,6)

*w celu uwzględnienia brakujących danych zastosowano metodę wielokrotnej imputacji, z której wynikają ułamkowe wartości

**szerokości przedziałów ufności dla różnic między grupami nie zostały skorygowane pod kątem wielokrotnych porównań, dlatego na podstawie tych danych nie można sformułować jednoznacznych wniosków

4.3. Zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków

Średnia zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków od wartości początkowej do 22. tygodnia, oceniana za pomocą wizualnej skali analogowej u chorych w wieku 6 lat i starszych, wynosiła -0,88 pkt. w przypadku ran leczonych preparatem B-VEC oraz -0,71 pkt. w przypadku ran, w których zastosowano BSC.

Zbliżone średnie zmiany zaobserwowano w 24. i 26. tygodniu. Ze względu na niewielką liczebność próby (czterech chorych), nie było możliwe sformułowanie wniosków dotyczących nasilenia bólu ocenianego za pomocą skali FLACC-R u dzieci poniżej 6. roku życia.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.

Zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków w trakcie leczenia B-VEC względem BSC

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	B-VEC		BSC		Skorygowana LSMD (95% CI)*
			Średnia	N	Średnia	N	
Drugorzędowe punkty końcowe							
GEM-3 (Guide 2022)	22	Zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków w porównaniu z wartością początkową oceniana w skali VAS [0-10 pkt.]	-0,88	24	-0,71	24	-0,61 (-1,10; -0,13)
	24		-0,64	25	-0,08	25	-0,88 (-1,79; 0,03)
	26		-0,63	24	-0,38	24	-0,56 (-1,17; 0,05)

*różnice średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) zostały obliczone na podstawie liniowego modelu analizy kowariancji (ANCOVA), w którym jako efekt stały uwzględniono produkt badany oraz chorego (w parach), a wartość początkowa została użyta jako współzmienna. Szerokości 95% przedziałów ufności nie zostały skorygowane pod kątem wielokrotnych porównań, dlatego na podstawie tych danych nie można wyciągać jednoznacznych wniosków

4.4. Ocena jakości życia

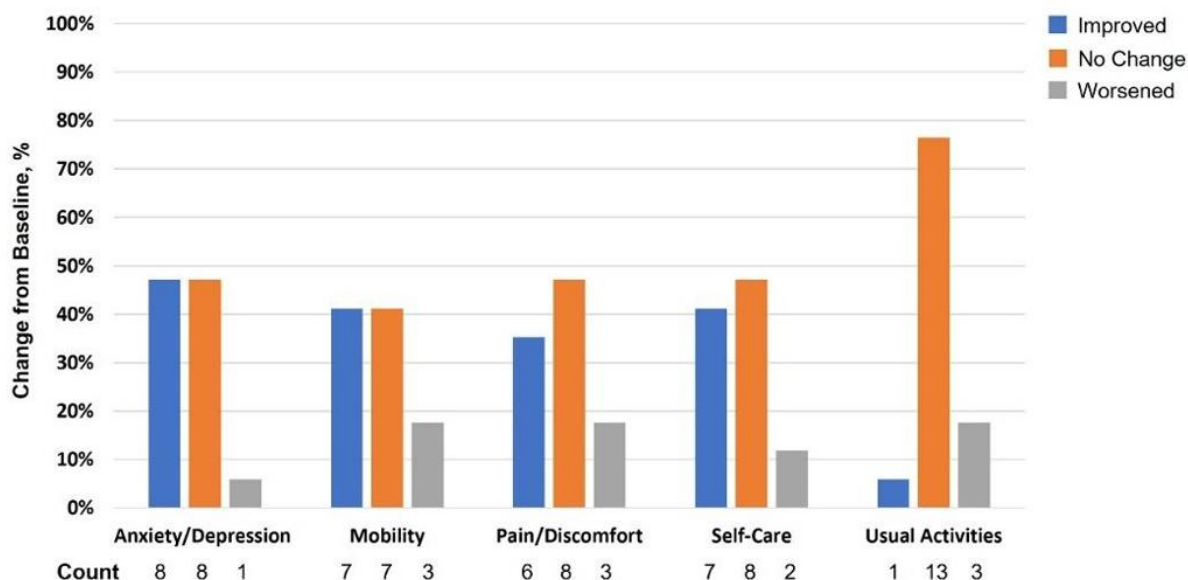
W badaniu *GEM-3* jakość życia oceniano za pomocą dwóch kwestionariuszy: EQ-5D-5L oraz Skindex-29. Kwestionariusz EQ-5D-5L służy do oceny ogólnego stanu zdrowia w pięciu obszarach: mobilności, samoopieki, wykonywania codziennych czynności, odczuwania bólu lub dyskomfortu oraz poziomu lęku i depresji, z pięciostopniową skalą nasilenia każdego z objawów. Z kolei Skindex-29 to narzędzie ukierunkowane na choroby skóry, oceniające dolegliwości skórne oraz ich wpływ na funkcjonowanie emocjonalne i społeczne chorego. Zakres punktacji wynosi od 1 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na gorszą jakość życia.

U większości chorych odnotowano poprawę o co najmniej jeden stopień lub brak zmian w poszczególnych obszarach EQ-5D-5L po 6 miesiącach w porównaniu z wartością początkową, a wyniki Skindex-29 były na ogół zbliżone podczas obserwacji do tych uzyskanych na początku badania. Należy ponadto podkreślić, że możliwość oceny zmian w jakości życia była ograniczona ze względu na stosunkowo krótki okres obserwacji zastosowany w badaniu oraz brak możliwości zastosowania terapii B-VEC w odniesieniu do wszystkich ran.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.

Rysunek 3.

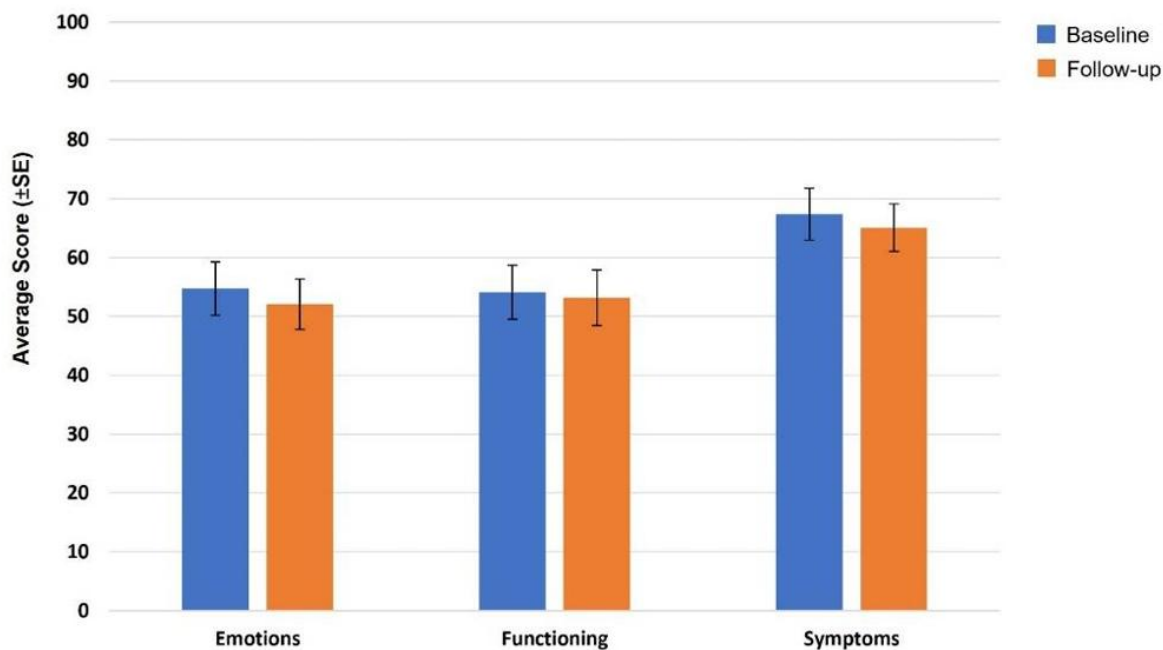
Zmiana wyników w poszczególnych obszarach kwestionariusza EQ-5D-5L (lęk/depresja, mobilność, ból/dyskomfort, samoopieka, codzienne aktywności) względem wartości początkowych u chorych leczonych B-VEC



Źródło: Guide 2022 suplement

Rysunek 4.

Porównanie średnich wyników w trzech domenach kwestionariusza Skindex-29 w punkcie wyjściowym i po zakończeniu terapii u chorych leczonych B-VEC



Źródło: Guide 2022 suplement

5. Ocena długoterminowej skuteczności B-VEC na podstawie badania przedłużonego

Długoterminową skuteczność B-VEC oceniono na podstawie badania *OLE*, w którym wyróżniono dwie podgrupy chorych: kontynuujących leczenie B-VEC po ukończeniu badania *GEM-3* oraz chorych wcześniej nieleczonych, włączonych do badania po raz pierwszy.

Ze względu na udowodnioną skuteczność B-VEC w badaniu 3. fazy nie stosowano grupy placebo.

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- ocena jakości życia;
- ocena satysfakcji z leczenia.

Badanie *OLE* objęło łącznie 47 chorych z klinicznie potwierdzoną DEB, w tym 45 z postacią recesywną oraz 2 z postacią dominującą. Chorzy uczestniczyli w cotygodniowych wizytach kontrolnych przez okres do 112 tygodni, przy czym długość leczenia poszczególnych chorych była różna.

Badanie *OLE* zakończono w lipcu 2023 r. po zatwierdzeniu B-VEC przez FDA, a chorzy zostali przeniesieni na komercyjnie dostępną terapię. Wcześniejsze zakończenie badania wynikało z dostępności leku w obrocie rynkowym, umożliwiającej kontynuację leczenia poza badaniem.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu otwartym oceniano gojenie ran u chorych kontynuujących terapię B-VEC, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu *GEM-3*. Spośród 24 chorych dane do analizy były dostępne dla 19 osób, natomiast u pięciu chorych brakowało systematycznych wizyt kontrolnych.

W trakcie badania *OLE* całkowite zamknięcie ran wynosiło od 61,1% do 89,5%, co było spójne z wynikami badania fazy III, w którym całkowite zamknięcie ran wynosiło 68,4% po 3 miesiącach i 73,7% po 6 miesiącach terapii.

Wyniki te wskazują, że przedłużone leczenie B-VEC w badaniu *OLE* nie tylko utrzymuje korzystny wpływ na zamykanie ran, ale również prowadzi do dalszej, długoterminowej poprawy klinicznej, potwierdzając skuteczność terapii obserwowaną w badaniu fazy III.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	B-VEC	
			n (%)	N
<i>GEM-3</i> (Guide 2022)	3	Całkowite zamknięcie rany pierwotnej	13 (68,4)	19
	6		14 (73,7)	19
<i>OLE</i> (Marinkovich 2025)	0		17 (89,5)	19
	3		16 (84,2)	19
	6		11 (61,1)	18
	9		14 (82,4)	17
	12		10 (62,5)	16

Wiele ran, które nie osiągnęły pełnego zamknięcia, wykazywało jednak znaczną poprawę kliniczną zarówno w przypadku ran pierwotnych, jak i wtórnych. Na poniższym rysunku przedstawiono dalszy postęp gojenia ran u chorych kontynuujących leczenie z badania *GEM-3*.

Rysunek 5.
Gojenie ran u poszczególnych chorych z RDEB kontynuujących leczenie B-VEC w badaniu OLE



Źródło: Marinkovich 2025

Rysunek 6.

Gojenie ran w trakcie długoterminowego leczenia B-VEC u wybranego chorego z RDEB rozpoczynającego terapię w badaniu OLE



Baseline (OLE Week 1)



6 Months



9 Months



12 Months

Źródło: Marinkovich 2025

Rysunek 7.

Gojenie ran w trakcie długoterminowego leczenia B-VEC u wybranego chorego z DDEB rozpoczynającego terapię w badaniu OLE



Źródło: Marinkovich 2025 suplement

5.2. Ocena jakości życia

W otwartym badaniu przedłużonym OLE ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą dwóch kwestionariuszy: Skindex-29 i EQ-5D-5L. Chorzy w wieku co najmniej 12 lat wypełniali kwestionariusze na początku badania oraz w kolejnych, zaplanowanych punktach czasowych.

Niższe wyniki kwestionariusza Skindex-29 wskazują na mniejsze obciążenie chorobą, a tym samym na lepszą jakość życia. Z uwagi na przedwczesne zakończenie badania, mniej niż połowa chorych w wieku ≥ 12 lat wypełniła kwestionariusz po 52. tygodniu, co ogranicza możliwość pełnej interpretacji danych długoterminowych. Mimo to zaobserwowano trend spadkowy wartości Skindex-29 względem poziomu wyjściowego do 104. tygodnia, co może sugerować korzystny wpływ leczenia na jakość życia uczestników badania.

Średnia zmiana względem wartości wyjściowej do 104. tygodnia wynosiła: 0,6 pkt. dla domeny emocji -5,6 pkt. dla funkcjonowania, -6,9 pkt. dla objawów oraz -4,0 pkt. dla wyniku całkowitego (gdzie ujemna wartość zmiany oznacza poprawę). Pomimo zaobserwowanej redukcji wartości

w poszczególnych domenach, wyniki te nadal zawierają się w zakresie uznawanym za ciężkie nasilenie objawów. Dodatkowo interpretację tych danych ogranicza niewielka liczba uczestników ocenianych w późniejszych punktach czasowych badania. Zbliżone wyniki zaobserwowano w przypadku analizy podgrup chorych kontynuujących leczenie B-VEC, którzy uczestniczyli wcześniej w badaniu *GEM-3* oraz nowo leczonych chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 9.
Średnie wyniki w domenach kwestionariusza Skindex-29

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	B-VEC			
				Wartość początkowa (tydz. 0)		Wartość końcowa	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Kwestionariusz Skindex-29							
Marinkovich 2025	104	Ogółem	Wynik dla domeny oceniającej ogólną jakość życia	58,8 (14,9)	28	54,8 (25,2)	6
		Chorzy kontynuujący leczenie		58,5 (15,3)	14	57,2 (24,5)	5
		Chorzy nowo leczeni		59,0 (13,9)	14	55,7 (14,3)	3
	104	Ogółem	Wynik dla domeny oceniającej emocje	54,1 (18,0)	28	54,7 (28,4)	6
		Chorzy kontynuujący leczenie		56,3 (16,4)	14	57,2 (27,8)	5
		Chorzy nowo leczeni		52,0 (18,7)	14	52,7 (11,1)	3
	104	Ogółem	Wynik dla domeny oceniającej funkcjonowanie psychospołeczne	55,9 (17,0)	28	50,3 (26,3)	6
		Chorzy kontynuujący leczenie		54,6 (17,3)	14	52,3 (25,8)	5
		Chorzy nowo leczeni		57,1 (15,9)	14	54,4 (14,6)	3
	104	Ogółem	Wynik dla domeny oceniającej symptomy fizyczne	68,8 (13,6)	28	61,9 (21,4)	6
		Chorzy kontynuujący leczenie		67,0 (15,4)	14	64,6 (20,3)	5
		Chorzy nowo leczeni		70,7 (10,6)	14	61,3 (18,2)	3

Skala EQ VAS, będąca ilościowym komponentem kwestionariusza EQ-5D, obejmuje zakres od 0 do 100, przy czym wyższe wartości odpowiadają lepszemu ogólnemu stanowi zdrowia.

W badaniu odnotowano wzrost średniego wyniku EQ VAS z 64,7 pkt. na początku obserwacji do 76,7 pkt. w 104. tygodniu, co odpowiada średniej poprawie o 12,0 pkt. względem wartości początkowej. Podobną tendencję wzrostową raportowano zarówno w podgrupie chorych kontynuujących leczenie B-VEC z badania *GEM-3*, jak i wśród nowo leczonych chorych. Średnie wyniki były wyższe niż początkowe w każdej analizowanej wizycie. Należy jednak zaznaczyć, że interpretację wyników EQ-VAS, zwłaszcza w dłuższej perspektywie czasowej, ogranicza stopniowe zmniejszanie się liczby uczestników badania w późniejszych punktach czasowych.

Komponent kategoryalny EQ-5D-5L nie został szczegółowo przedstawiony ze względu na wysoki poziom ograniczeń we wszystkich analizowanych wymiarach oraz brak jednoznacznego i spójnego wzorca zmian w czasie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 10.
Średni wynik kwestionariusza EQ VAS

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	B-VEC	
			Średnia (SD)	N
Wynik kwestionariusza EQ VAS				
Marinkovich 2025	0	Ogółem	64,7 (18,8)	28
		Chorzy kontynuujący leczenie	72,1 (17,5)	14
		Chorzy nowo leczeni	57,3 (16,3)	14
	26	Ogółem	70,0 (22,6)	21
		Chorzy kontynuujący leczenie	69,8 (22,4)	12
		Chorzy nowo leczeni	70,3 (21,6)	9
	39	Ogółem	69,0 (20,1)	22
		Chorzy kontynuujący leczenie	70,9 (17,7)	14
		Chorzy nowo leczeni	65,6 (22,1)	8
	52	Ogółem	71,9 (20,0)	18
		Chorzy kontynuujący leczenie	71,9 (21,6)	13
		Chorzy nowo leczeni	72,0 (11,7)	5
	78	Ogółem	75,6 (12,6)	14
		Chorzy kontynuujący leczenie	76,6 (11,6)	11
		Chorzy nowo leczeni	65,0 (10,8)	3
	104	Ogółem	76,7 (15,4)	6
		Chorzy kontynuujący leczenie	77,0 (15,4)	5
		Chorzy nowo leczeni	75,0 (b/d)	1

5.3. Ocena satysfakcji z leczenia

Wyniki kwestionariusza TSQM-9 wskazują na utrzymującą się wysoką satysfakcję z leczenia B-VEC zarówno wśród chorych kontynuujących terapię, jak i nowo włączonych chorych. W podgrupie chorych kontynuujących leczenie z badania *GEM-3* wysokie średnie wyniki we wszystkich domenach obserwowano już na początku badania *OLE* i utrzymały się one je do końca obserwacji (np. 68,3 pkt. dla skuteczności, 76,3 pkt. dla wygody stosowania, 75,9 pkt. dla ogólnej satysfakcji). Odnotowano niewielkie zmiany między rozpoczęciem a końcem badania.

Porównywalne wyniki na ostatniej wizycie (np. 70,9 pkt. dla skuteczności, 80,7 pkt. dla ogólnej satysfakcji) raportowano również w podgrupie chorych nowo leczonych, co potwierdza wysoki poziom zadowolenia z terapii B-VEC w obu grupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 11.
Średnie wyniki w domenach kwestionariusza TSQM-9

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	B-VEC	
				Średnia (SD)	N
Kwestionariusz TSQM-9					
Marinkovich 2025	1. tyg.*	Chorzy kontynuujący leczenie	Wynik dla domeny oceniającej zadowolenie ze skuteczności leczenia	67,2 (23,6)	22
	Ostatnia wizyta			68,3 (20,6)	20
		Chorzy nowo leczeni		70,9 (19,9)	17
	1. tyg.*	Chorzy kontynuujący leczenie	Wynik dla domeny oceniającej wygodę leczenia	75,5 (15,6)	22
	Ostatnia wizyta			76,3 (19,2)	19
		Chorzy nowo leczeni		68,3 (19,4)	17
	1. tyg.*	Chorzy kontynuujący leczenie	Wynik dla domeny oceniającej ogólną satysfakcję	80,5 (16,8)	22
	Ostatnia wizyta			75,9 (18,8)	19
		Chorzy nowo leczeni		80,7 (15,3)	17

*pierwszy tydzień badania *OLE*

6. Ocena bezpieczeństwa B-VEC na postawie badania GEM-3

Choć badanie GEM-3 z zastosowaniem B-VEC w leczeniu dystroficznej postaci pęcherzowego oddzielania się naskórka było randomizowaną próbą kontrolowaną, analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona łącznie dla B-VEC i placebo. Wynikało to z zastosowania modelu wewnątrzsobniczego, w którym ci sami chorzy otrzymywali obie terapie – B-VEC oraz placebo – aplikowane na różne rany. W związku z tym nie było możliwe jednoznaczne przypisanie zdarzeń niepożądanych do konkretnego ramienia badania, co wymagało zbiorczej oceny profilu bezpieczeństwa.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych, których poddano randomizacji. Czas obserwacji w badaniu wynosił 26 tygodni. Badanie przeprowadzono w populacji chorych z DEB w wieku od 6. miesiąca życia.

Ocena bezpieczeństwa obejmowała monitorowanie zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się lub nasiliły po pierwszym zastosowaniu preparatu B-VEC lub placebo.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- immunogenność.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W badaniu GEM-3 nie wystąpił żaden przypadek zgonu ani zdarzenie niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia.

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano jedynie u 9,7% chorych, przy czym żadnego z tych zdarzeń nie określono jako związanego z badanym lekiem.

Do zdarzeń związanych z zastosowanym leczeniem zaliczono tylko rumień o łagodnym stopniu nasilenia.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	B-VEC	
			n (%)	N
GEM-3 (Guide 2022)	26	Zdarzenia niepożądane ogółem ⁹	18 (58,1)	31
		Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia	15 (48,4)	31
		Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia	3 (9,7)	31
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	2 (6,5)	31
		Ciężkie zdarzenia niepożądane*	3 (9,7)	31
		Zdarzenia niepożądane związane z B-VEC lub PLC	1 (3,2)	31
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania B-VEC lub PLC	0 (0,0)	31

*pięć ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 3 chorych: 1 chory był hospitalizowany trzykrotnie — raz z powodu biegunki (zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia) i dwa razy z powodu niedokrwistości (oba zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia); 1 chory był hospitalizowany z powodu leczenia zapalenia tkanki łącznej (zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia); 1 chory był hospitalizowany z powodu dodatniego posiewu krwi związanego z cewnikiem do hemodializy (zdarzenie niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia)

⁹ Na każdym etapie podsumowania każdego chorego liczono tylko raz, nawet jeśli wystąpiło u niego więcej niż jedno zdarzenie niepożądane

6.2. Zdarzenia niepożądane

W publikacji *Guide 2022* zaprezentowano wyłącznie te zdarzenia, które raportowano u co najmniej 5% chorych.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 58,1% chorych podczas leczenia B-VEC w ramach badania *GEM-3*. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęściej występującymi zdarzeniami był świąd (9,7%), dreszcze (9,7%) i rak kolczystokomórkowy (9,7%). Wszystkie trzy przypadki raka płaskonabłonkowego wystąpiły w miejscach ran, które nie były narażone na działanie B-VEC ani placebo. Należy zaznaczyć, że u osób z dystroficzną postacią EB, zwłaszcza recesywną, występuje istotnie zwiększone ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry, który powstaje w miejscach przewlekłych ran i blizn oraz charakteryzuje się agresywnym przebiegiem [Robertson 2021, Bardhan 2020].

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem				
GEM-3 (Guide 2022)	26	Zdarzenia niepożądane ogółem	18 (58,1)	31
Nowotwory łagodne, złośliwe, nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
GEM-3 (Guide 2022)	26	Rak kolczystokomórkowy	3 (9,7)	31
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
GEM-3 (Guide 2022)	26	Kaszel	2 (6,5)	31
		Katar	2 (6,5)	31
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
GEM-3 (Guide 2022)	26	Świąd	3 (9,7)	31
		Rumień	2 (6,5)	31
		Wysypka	2 (6,5)	31
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
GEM-3 (Guide 2022)	26	Dreszcze	3 (9,7)	31

6.3. Ocena immunogenności

W analizie immunogenności przedstawionej w publikacji dotyczącej badania klinicznego *GEM-3* z udziałem 31 chorych oceniano poziomy przeciwciał przeciwko HSV-1 oraz C7 przed i po leczeniu preparatem B-VEC. Ze względu na trudności z pobieraniem krwi u tej grupy chorych, próbki surowicy wyjściowej uzyskano u 22 z 31 (71%) uczestników badania.

Wśród chorych z dostępnymi próbkami wyjściowymi, u 14 z 22 (64%) stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko HSV-1, co odpowiada znanemu rozpowszechnieniu seropozytywności w populacji ogólnej USA. Przeciwciała przeciwko C7 wykryto wyjściowo tylko u 1 chorego (5%).

Spośród chorych z próbkami dostępnymi zarówno na początku badania, jak i w 26. tygodniu obserwacji (n=19), serokonwersja w kierunku HSV-1 wystąpiła u 6 z 8 (75%) chorych, którzy na początku badania nie mieli wykrywalnych przeciwciał. Z kolei serokonwersję przeciwko C7 odnotowano u 13 z 18 (72%) chorych początkowo seronegatywnych.

W badaniu nie zgłoszono żadnych klinicznie istotnych reakcji immunologicznych. Nie zaobserwowano związku między odpowiedzią immunologiczną (w tym statusem serologicznym HSV-1 czy serokonwersją C7), a bezpieczeństwem stosowania ani skutecznością terapii B-VEC.

Podsumowując, profil immunogenności B-VEC wskazuje, że rozwój przeciwciał przeciw HSV-1 i C7 po leczeniu nie wpływał negatywnie na bezpieczeństwo ani na skuteczność kliniczną preparatu.

Tabela 14.
Częstość występowania przeciwciał przeciw HSV-1 i C7

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Częstość występowania przeciwciał przeciw HSV-1 i C7				
GEM-3 (Guide 2022)	0	Przeciwciała przeciw HSV-1 (na początku badania)	14 (63,6)	22
	26	Serokonwersja HSV-1 (u chorych wyjściowo seronegatywnych)	6 (75,0)	8
	0	Przeciwciała przeciw C7 (na początku badania)	1 (4,5)	22
	26	Serokonwersja C7 (u chorych wyjściowo seronegatywnych)	13 (72,2)	18
	26	Reakcje immunologiczne istotne klinicznie	0 (0,0)	31

7. Ocena bezpieczeństwa B-VEC na podstawie badania OLE

Profil bezpieczeństwa stosowania B-VEC oceniono na podstawie otwartego badania przedłużonego OLE (Marinkovich 2025), do którego włączono 47 chorych z DEB, w tym 24 osoby, które brały udział w badaniu GEM-3 oraz 23 chorych wcześniej nieleczonych. Chorzy otrzymywali B-VEC raz w tygodniu na wybrane obszary ran przez okres do 112 tygodni (mediana wynosiła 81 tygodni), przy czym długość obserwacji zależała od wcześniejszego udziału w badaniu GEM-3. W przypadku chorych kontynuujących leczenie w badaniu OLE po zakończeniu GEM-3, mediana czasu ekspozycji wynosiła 642 dni, natomiast w przypadku chorych biorących udział wyłącznie w OLE – 344 dni.

Dane zestawiono osobno dla chorych kontynuujących leczenie po zakończeniu badania fazy III oraz dla chorych nowo włączonych, a także łącznie dla całej analizowanej populacji (N = 47).

W badaniu raportowano wyłącznie zdarzenia niepożądane, które zaistniały w trakcie leczenia.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

U 74,5% chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego po rozpoczęciu leczenia. Większość zgłoszonych zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Dwa zdarzenia niepożądane uznane za możliwe związane z leczeniem wystąpiły u jednego chorego – w obu przypadkach obserwowano łagodne krwawienie na powierzchni rany. Zdarzenia te miały charakter przemijający i ustąpiły samoistnie w dniu wystąpienia. U 21,3% chorych wystąpiły zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia, natomiast u 29,8% odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane. Żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem.

Szczegółowe zestawienie ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia, które wystąpiły u poszczególnych chorych przedstawiono w załączniku 12.4.

Nie odnotowano żadnych zgonów ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 15.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	B-VEC					
			Chorzy kontynuujący leczenie		Chorzy nowo włączeni		Chorzy ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
OLE (Marinkovich 2025)	112	Zdarzenia niepożądane ogółem	17 (70,8)	24	18 (78,3)	23	35 (74,5)	47
		Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0 (0,0)	24	1 (4,3)	23	1 (2,1)	47
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	8 (33,3)	24	2 (8,7)	23	10 (21,3)	47
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	9 (37,5)	24	5 (21,7)	23	14 (29,8)	47
		Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ciężkie lub o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	24	0 (0,0)	23	0 (0,0)	47
		Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zakończenia udziału w badaniu	0 (0,0)	24	0 (0,0)	23	0 (0,0)	47
		Zgony	0 (0,0)	24	0 (0,0)	23	0 (0,0)	47

7.2. Zdarzenia niepożądane

W tabeli przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, które zaistniały po rozpoczęciu leczenia u co najmniej 5% chorych w otwartym badaniu przedłużonym.

U 35 chorych (74,5%) odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane po rozpoczęciu leczenia. Najczęściej zgłaszanymi były: COVID-19 u 31,9% chorych, kaszel u 19,1%, gorączka u 14,9%, zakażenie skóry u 12,8% oraz wymioty u 10,6% chorych.

Większość zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie była związana z leczeniem. Były one zgodne z tymi zgłaszanymi w badaniu fazy III oraz odpowiadały typowym objawom klinicznym obserwowanym u chorych z DEB.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych u $\geq 5\%$ chorych w badaniu OLE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	B-VEC					
			Chorzy kontynuujący leczenie		Chorzy nowo włączeni		Chorzy ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem								
OLE (Marinkovich 2025)	112	Zdarzenia niepożądane ogółem	17 (70,8)	24	18 (78,3)	23	35 (74,5)	47
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
OLE (Marinkovich 2025)	112	COVID-19	9 (37,5)	24	6 (26,1)	23	15 (31,9)	47
		Zakażenie skóry	4 (16,7)	24	2 (8,7)	23	6 (12,8)	47
		Zapalenie tkanki łącznej	3 (12,5)	24	1 (4,3)	23	4 (8,5)	47
		Nieżyt nosa	3 (12,5)	24	1 (4,3)	23	4 (8,5)	47
		Zakażenie rany	2 (8,3)	24	1 (4,3)	23	3 (6,4)	47
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
OLE (Marinkovich 2025)	112	Odwodnienie	2 (8,3)	24	1 (4,3)	23	3 (6,4)	47
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
OLE (Marinkovich 2025)	112	Kaszel	6 (25,0)	24	3 (13,0)	23	9 (19,1)	47
OLE (Marinkovich 2025)	112	Katar	2 (8,3)	24	2 (8,7)	23	4 (8,5)	47
Zaburzenia żołądka i jelit								
OLE (Marinkovich 2025)	112	Wymioty	2 (8,3)	24	3 (13,0)	23	5 (10,6)	47

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	B-VEC					
			Chorzy kontynuujący leczenie		Chorzy nowo włączeni		Chorzy ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
OLE (Marinkovich 2025)	112	Biegunka	2 (8,3)	24	1 (4,3)	23	3 (6,4)	47
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania								
OLE (Marinkovich 2025)	112	Gorączka	5 (20,8)	24	2 (8,7)	23	7 (14,9)	47

8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

8.1.1. Ocena na podstawie dokumentu *EMA EPAR 2025*

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka terapii genowej Vyjuvek® przeprowadzono na podstawie danych przedstawionych w raporcie oceny *EMA EPAR 2025*, w tym wyników badania rejestracyjnego *GEM-3*, wcześniejszego badania fazy 1/2 oraz otwartego badania przedłużonego, a także danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) [*EMA EPAR 2025*].

U chorych z dystroficzną postacią *epidermolysis bullosa* występuje niezaspokojona potrzeba medyczna. Przewlekłe, trudno gojące się rany powodują znaczne obciążenie fizyczne, psychiczne i społeczne. B-VEC to miejscowa terapia genowa, o działaniu przyczynowym, której mechanizm został potwierdzony zarówno na poziomie molekularnym (histologiczne dowody odtworzenia włókien kotwiczących COL7), jak i klinicznym [*EMA EPAR 2025*].

W badaniu *GEM-3* wykazano istotne klinicznie i statystycznie różnice w odsetku całkowitego zamknięcia ran między grupą leczoną produktem leczniczym Vyjuvek®, a grupą BSC. Efekt ten był trwały – utrzymywał się zarówno po 24 tygodniach, jak i w dalszym okresie obserwacji w badaniu *OLE*. Zaobserwowano także pozytywny trend w zakresie zmniejszenia bólu ocenianego za pomocą skali VAS oraz poprawy jakości życia, choć bez jednoznacznego rozdzielenia wkładu leczenia aktywnego od efektów opieki standardowej, ponieważ chorzy stanowili własną grupę kontrolną [*EMA EPAR 2025*].

Pod względem bezpieczeństwa profil leku uznano za korzystny. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały świąd, wysypkę, kaszel, nieżyt nosa, dreszcze oraz rumień. Większość zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany i była związana z miejscowym podaniem preparatu. Nie odnotowano ciężkich reakcji immunologicznych skierowanych przeciwko HSV-1 lub COL7. Minimalne wydzielanie wektora wskazuje na niskie ryzyko transmisji, także w warunkach domowego podawania przez opiekunów [*EMA EPAR 2025*].

Dane długoterminowe są ograniczone, a ryzyko błędów związanych z samodzielnym podaniem nie zostało w pełni określone. Zostały one ujęte w planie zarządzania ryzykiem jako brakujące informacje i potencjalne ryzyka. W związku z tym przewidziano obowiązek realizacji badania bezpieczeństwa porejestracyjnego (PASS) kategorii 1 w celu dalszej oceny bezpieczeństwa, w tym u dzieci <6. miesiąca życia. Plan zarządzania ryzykiem wskazuje brak

danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w tej populacji jako lukę informacyjną, a badanie PASS definiuje jako dodatkowe działanie w ramach monitorowania bezpieczeństwa [EMA EPAR 2025].

Łączna ekspozycja na leczenie produktem leczniczym Vyjuvek® w badaniach klinicznych i rzeczywistej praktyce klinicznej wyniosła 273,9 pacjentolata, co oznacza ponad trzynastokrotnie większą liczbę niż populacja chorych w badaniu rejestracyjnym *GEM-3* (n = 31). W analizie tej uwzględniono dane z badania fazy 1/2, *GEM-3*, *OLE*, a także rzeczywistych danych z praktyki klinicznej w USA. Zakres ten dostarcza dodatkowych i wspierających dowodów w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii [EMA EPAR 2025].

Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badania przedłużonego, zebrane do listopada 2024 roku, obejmują leczenie ponad 400 chorych, w tym 12 dzieci poniżej 1. roku życia i 44 osoby powyżej 46. roku życia. Badanie *OLE*, które dotyczyło głównie oceny bezpieczeństwa w warunkach eksperymentalnych, uzupełnia dane z badań klinicznych. Natomiast analiza rzeczywistych danych z praktyki klinicznej wspiera wniosek o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka terapii Vyjuvek® [EMA EPAR 2025].

Biorąc pod uwagę skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa B-VEC, stwierdzono, że stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania produktu leczniczego Vyjuvek® jest pozytywny we wskazaniu: leczenie ran związanych z DEB u chorych w wieku ≥ 6 miesięcy.

8.1.2. Ocena na podstawie dokumentu *EMA RMP 2025*

Dokument *EMA RMP 2025* wskazuje, że stosowanie produktu leczniczego Vyjuvek® wiąże się z korzystnym stosunkiem korzyści do ryzyka, jednak ze względu na specyfikę leczenia uznano za zasadne wprowadzenie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka. Mają one na celu ograniczenie błędów w stosowaniu leku, ryzyka narażenia oraz wspierają bezpieczne podawanie leku w warunkach domowych [EMA RMP 2025].

Główne obszary ryzyka dotyczą m.in. przypadkowego narażenia personelu i opiekunów podczas przygotowania i podawania leku. W dokumentacji (ChPL i ulotce dla chorego) opisano szczegółowe instrukcje, obejmujące stosowanie odzieży ochronnej, rękawiczek, odpowiednie postępowanie z odpadami oraz zasady utylizacji. Podkreślono, że lek powinien być podawany wyłącznie przez osoby przeszkolone. Podobne środki dotyczą również ryzyka przeniesienia preparatu z ran lub płynów ustrojowych na osoby z otoczenia chorego – zaleca się zachowanie

higieny, stosowanie środków ochrony indywidualnej oraz ostrożność przy kontakcie z opatrunkami [EMA RMP 2025].

Zwrócono również uwagę na możliwość popełnienia błędów podczas stosowania leku, zwłaszcza w warunkach domowych. W ulotce i ChPL szczegółowo opisano dawkowanie, sposób podania i warunki przechowywania. Dodatkowym wsparciem dla chorych i opiekunów są materiały edukacyjne – w tym: przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia, przewodnik dla chorych i opiekunów, a także dwa filmy instruktażowe – dotyczące przygotowania dawki i podania produktu leczniczego Vyjuvek®. Te narzędzia mają na celu ograniczenie ryzyka narażenia, zmniejszenie liczby błędów oraz zapewnienie odpowiedniego przygotowania osób zaangażowanych w leczenie [EMA RMP 2025].

Podsumowując, wszystkie zidentyfikowane ryzyka są zarządzane poprzez rutynowe środki – takie jak dokumentacja produktu i działania edukacyjne – co uzasadnia pozytywną ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Vyjuvek® [EMA RMP 2025].

8.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Vyjuvek®;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*, *WHO UMC* oraz *AEMS*.

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono nieopublikowanych, zakończonych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy.

8.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

8.2.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Rak płaskonabłonkowy

Nie należy stosować produktu leczniczego Vyjuvek® do ran z potwierdzonym lub podejrzanym rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego. Produkt leczniczy Vyjuvek® może być nadal stosowany na inne rany u chorych, u których rozwinie się SCC.

Transmisja czynnika zakaźnego

B-VEC nie ulega replikacji w komórkach i nie integruje się ani nie wchodzi w innego rodzaju interakcje z natywnym DNA. Chociaż B-VEC jest badany pod kątem sterylności, istnieje ryzyko transmisji czynników zakaźnych. Personel medyczny podający produkt leczniczy Vyjuvek® ma zatem obowiązek monitorować chorych pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia po podaniu leczenia, a w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie. Osoby przygotowujące B-VEC lub pomagające w zmianie opatrunku powinny stosować sprzęt ochronny. Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu ze zużytymi opatrunkami. Opiekunowie lub personel medyczny podający żel powinni przestrzegać wymogu zakładania opatrunków na rany. Chorym należy również zalecić, aby unikali dotykania lub drapania ran, aby uniknąć zanieczyszczenia innych obszarów ciała lub przeniesienia produktu leczniczego podczas bliskiego kontaktu.

Obserwacja długoterminowa

Oczekuje się, że chorzy wezmą udział w wielonarodowym badaniu nieinterwencyjnym oceniającym długoterminowe bezpieczeństwo stosowania B-VEC w warunkach rzeczywistych.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania B-VEC u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vyjuvek® w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy B-VEC przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego Vyjuvek®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych ani klinicznych w celu oceny wpływu B-VEC na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vyjuvek® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Interakcje

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Vyjuvek®. W badaniach klinicznych nie badano interakcji z produktami leczniczymi do stosowania miejscowego. Nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania miejscowego jednocześnie z produktem leczniczym Vyjuvek®.

Nie badano bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami wirusowymi podczas ani po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Vyjuvek®. Brak danych sugerujących, że produkt leczniczy Vyjuvek® może zaburzać zdolność organizmu do wytwarzania właściwej odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe wirusy.

8.2.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były dreszcze (9,7%) i świąd (9,7%). Osiemnastu chorych (58%) uczestniczących w badaniu klinicznym zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane.

Żadne działania niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Vyjuvek®. Częstość zdarzeń niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 17.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Vyjuvek®

Produkt leczniczy Vyjuvek®		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Kaszel	Często

	Produkt leczniczy Vyjuvek®	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieżyt nosa*	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Rumień	Często
	Wysypka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze	Często

*w ChPL Vyjuvek® działanie niepożądane określono jako wyciek z nosa. W angielskiej wersji dokumentu występuje *rihonorrea*, jest to więc najprawdopodobniej błąd tłumaczeniowy [SmPC Vyjuvek®]

8.2.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Po podaniu produktu leczniczego Vyjuvek® na skórę występowały minimalne przesłanki wskazujące na ogólnoustrojową ekspozycję na wektor. Przeciwciała przeciwko wektorowi wirusowemu (HSV-1) i białku transgenicznemu (COL7) oceniano w podgrupie uczestników randomizowanego, wewnątrzosobniczego badania klinicznego z kontrolą za pomocą placebo. U łącznie 64% poddanych ocenie uczestników (14/22) w punkcie wyjściowym występował dodatni wynik dla przeciwciał antyHSV-1. U sześciu z ośmiu uczestników seronegatywnych pod względem przeciwciał anty-HSV-1 do tygodnia 26 po leczeniu produktem leczniczym Vyjuvek® wystąpiła serokonwersja. W przypadku uczestników z dostępnymi dopasowanymi próbkami surowicy z punktu wyjściowego i momentu zakończenia badania przeciwciała przeciwekowe (ADA) przeciwko COL7 wykryto u 72% (13/18) uczestników leczonych produktem leczniczym Vyjuvek® przez okres do 26 tygodni. Reakcji odpornościowej z wytworzeniem przeciwciał neutralizujących nie obserwowano ani przy pierwszym, ani przy wielokrotnym narażeniu na produkt leczniczy Vyjuvek®. Wpływ serokonwersji na utrzymywanie się efektu leczenia jest nieznany, ponieważ brak jest danych po okresie 26 tygodni.

8.2.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z baz ADRReports, WHO UMC oraz AEMS

Informacje na stronach internetowych ADRReports, WHO UMC oraz AEMS dotyczących zgłoszeń zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić po zastosowaniu leku, nie muszą być bezpośrednio związane z jego stosowaniem. **Zgłoszenie nie stanowi potwierdzenia związku przyczynowego między produktem a zdarzeniem, a dane powinny być interpretowane w szerszym kontekście innych dostępnych informacji.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO UMC oraz AEMS należały zdarzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Poniżej zaprezentowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

Tabela 18.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO oraz AEMS u chorych leczonych B-VEC

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReports (data zbierania danych w bazie: 28.06.2026 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3
Baza WHO UMC (data zbierania danych w bazie: 26.07.2026 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	27
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	19
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	42
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	29
Baza AEMS (data zbierania danych w bazie: 05.06.2026 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	32
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	20
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	43
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	25

Data przeszukania: 29.07.2026 r.

Opracowanie własnie na podstawie WHO UMC 2026, ADRReports 2026, AEMS 2026

9. Ograniczenia

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

- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych lub przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów. Należy podkreślić, że produkt leczniczy Vyjuvek® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 23 kwietnia 2025 r. Obecnie prowadzone jest badanie RWE *NCT04917887*, którego zakończenie planowane jest na 2028 r.;
- wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa B-VEC możliwe było na podstawie wyników dla grupy chorych o niewielkiej liczebności. Niemniej jednak z uwagi na niską częstość występowania choroby, nie należy tego uznać za znaczące ograniczenie analizy;
- w badaniu *GEM-3* pierwotne rany miały przeważnie powierzchnię nieprzekraczającą 40 cm². Należy jednak zauważyć, że podobną odpowiedź terapeutyczną zaobserwowano również w przypadku większych ran;
- w badaniu *GEM-3* uczestniczył tylko jeden chory z dominującą postacią dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka. U tego chorego rana leczona preparatem B-VEC wykazywała całkowite wygojenie po 6 miesiącach, podczas gdy rana poddana działaniu BSC nie uległa zagojeniu. Niewielka liczba chorych z postacią dominującą najprawdopodobniej wynika z faktu, iż postać recesywna ma cięższy przebieg kliniczny;
- metodyka badania zakładająca porównanie wewnątrzosobnicze ograniczała możliwość oceny ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz porównania interwencji z komparatorem, ponieważ wszyscy chorzy otrzymali zarówno B-VEC, jak i BSC. Należy jednak podkreślić, iż nie zaobserwowano istotnych klinicznie

ogólnoustrojowych działań niepożądanych, a zgodnie z *EMA EPAR 2025* profil bezpieczeństwa B-VEC jest korzystny;

- ze względu na zastosowanie w badaniu *GEM-3* porównania wewnątrzsobniczego, nie było możliwe bezpośrednie porównanie wyników dotyczących jakości życia dla B-VEC względem komparatora. Jednak badanie obejmowało szereg punktów końcowych oceniających zamknięcie i obciążenie rany, które zgodnie z wytycznymi FDA identyfikuje się jako priorytety leczenia w EB, a także dodatkowe punkty końcowe zgłaszane przez chorych, które uwzględniały inne ważne aspekty EB, takie jak ból podczas zmiany opatrunku [FDA 2006];
- w celu ograniczenia ingerencji i przy ranach oraz zmniejszenia obciążenia chorych związanego ze zmianami opatrunków, formalne oceny zamknięcia ran w badaniu *GEM-3* przeprowadzano wyłącznie w kluczowych punktach czasowych badania. W konsekwencji nie było możliwe przeprowadzenie analizy precyzyjnego czasu gojenia ran ani zmiany ich rozmiaru;
- badanie *OLE* zostało zakończone wcześniej z powodu komercyjnego wprowadzenia produktu na rynek, co skutkowało zróżnicowanym okresem obserwacji uczestników. W związku z tym dostępne były jedynie ograniczone dane dotyczące efektów stosowania leku po upływie 12 miesięcy (tj. w 78. i 104. tygodniu), co ogranicza możliwość wyciągania wniosków dotyczących późniejszych punktów czasowych;
- w badaniach *GEM-3* i *OLE* jako terapię wspomagającą stosowano różnorodne opatrunki oraz leki przeciwbólowe, które nie zostały szczegółowo opisane. Jednakże warto zaznaczyć, iż w populacji chorych z DEB leczenie objawowe może być dobierane indywidualnie. Zatem BSC podawane w ramach badania klinicznego, tj. wybór konkretnych preparatów, należy uznać za przykładowy oraz reprezentatywny dla populacji docelowej, tym samym co do zasady nie powinno być traktowane w niniejszej analizie jako ograniczenie. W przypadku badań dotyczących chorób ultrazadkich, takich jak DEB, w których jedyną możliwą opcją porównawczą jest zbiór interwencji składających się na leczenie wspomagające, taki sposób postępowania jest standardową praktyką. Ze względu na ograniczenia badawcze niezwykle rzadko istnieje możliwość uwzględnienia w ramach badania klinicznego pełnego spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wchodzących w skład BSC.

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia B-VEC względem BSC w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka.

Ocena skuteczności

Skuteczność preparatu B-VEC względem komparatora oceniono w badaniu *GEM-3* – randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu wewnątrzsobniczym, w którym u każdego chorego porównywano ranę leczoną B-VEC z raną kontrolną poddaną działaniu placebo.

Obie grupy otrzymywały równolegle standardowe leczenie wspomagające, dlatego w analizach grupę placebo określono jako BSC, a interwencyjną – jako B-VEC.

Analiza skuteczności obejmowała populację ITT, a punkty końcowe (pierwszorzędowy i kluczowy drugorzędowy) oceniano hierarchicznie. W przypadku pozostałych analiz nie korygowano przedziałów ufności pod kątem wielokrotności porównań, dlatego nie wyciągano jednoznacznych wniosków statystycznych, jeśli nie były one przedstawione w publikacji źródłowej.

Długoterminową skuteczność preparatu B-VEC oceniano w otwartym badaniu przedłużonym (*OLE*) obejmującym dwie grupy chorych: osoby kontynuujące leczenie po zakończeniu badania *GEM-3* oraz wcześniej nieleczonych chorych. Badanie *OLE* zakończono w lipcu 2023 r. po zatwierdzeniu leku przez FDA, a chorzy zostali przekierowani na terapię komercyjną. Decyzja o wcześniejszym zakończeniu badania była związana z dostępnością leku na rynku, co umożliwiło dalsze leczenie poza protokołem badawczym.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Zastosowanie B-VEC wiązało się ze wzrostem odsetka całkowicie zagojonych ran, zarówno w okresie 3, jak i 6 miesięcy terapii.

W badaniu *GEM-3* odpowiedź na leczenie definiowano jako 100% reepitelizacja skóry w obszarze wyjściowym rany, bez obecności wysięku, potwierdzona przez badacza i utrzymująca się przez co najmniej 2 kolejne tygodnie. Po 6 miesiącach terapii odpowiedź na leczenie, stanowiącą pierwszorzędowy punkt końcowy, odnotowano w przypadku 67,4% ran

leczonych B-VEC oraz 21,6% ran, w których zastosowano BSC. Całkowite wygojenie ran po 3 miesiącach, będące kluczowym drugorzędowym punktem końcowym, zaobserwowano w 70,6% ran poddanych działaniu B-VEC oraz w 19,7% ran w grupie BSC. Różnice między interwencją badaną a kontrolną były istotne statystycznie.

Ponadto na podstawie analizy *post hoc* wykazano utrzymującą się trwałość odpowiedzi terapeutycznej, zdefiniowaną jako całkowite zamknięcie rany zarówno po 3., jak i po 6. miesiącach, która wystąpiła w 49,7% ran poddanych działaniu preparatu B-VEC oraz jedynie w 7,1% ran, w których zastosowano BSC.

Wśród chorych kontynuujących terapię B-VEC uczestniczących w otwartym przedłużeniu całkowite zamknięcie ran wynosiło od 61,1% do 89,5%, co było spójne z wynikami badania GEM-3. Co więcej, wiele ran, które nie osiągnęły pełnego zamknięcia, wykazywało znaczną poprawę kliniczną zarówno w przypadku ran pierwotnych, jak i wtórnych.

Wyniki te wskazują, że przedłużone leczenie B-VEC w badaniu *OLE* nie tylko utrzymuje korzystny wpływ na zamykanie ran, ale również prowadzi do dalszej, długoterminowej poprawy klinicznej, potwierdzając skuteczność terapii obserwowaną w badaniu fazy III.

Zmiana nasilenia bólu podczas zamiany opatrunku

Średnia zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunku mierzona za pomocą VAS w 22. tygodniu względem wartości początkowej wynosiła -0,88 pkt. w przypadku ran leczonych preparatem B-VEC oraz -0,71 pkt. w przypadku ran, w których zastosowano BSC. Zbliżone średnie zmiany zaobserwowano w 24. i 26. tygodniu. Ze względu na niewielką liczebność próby (czterech chorych), nie było możliwe sformułowanie wniosków dotyczących nasilenia bólu ocenianego za pomocą skali FLACC-R u dzieci poniżej 6. roku życia.

Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia

U większości chorych zaobserwowano poprawę o co najmniej jeden stopień lub brak istotnych zmian w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L po sześciu miesiącach obserwacji w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Wyniki uzyskane w kwestionariuszu Skindex-29 pozostawały na ogół stabilne i porównywalne z wynikami początkowymi. Należy jednak zaznaczyć, że ocena zmian w jakości życia była ograniczona ze względu na stosunkowo krótki czas trwania obserwacji oraz brak możliwości zastosowania terapii B-VEC równocześnie w przypadku wszystkich ran.

Ze względu na przedwczesne zakończenie badania *OLE*, mniej niż połowa chorych w wieku ≥ 12 lat wypełniła kwestionariusz po 52. tygodniu obserwacji, co ogranicza możliwości pełnej interpretacji danych długoterminowych. Pomimo tego, do 104. tygodnia zaobserwowano tendencję spadkową wartości wskaźników Skindex-29 w porównaniu z poziomem wyjściowym, co może świadczyć o korzystnym wpływie terapii na jakość życia uczestników badania. Średnie zmiany względem wartości początkowych do 104. tygodnia wynosiły: 0,6 pkt dla domeny emocji, -5,6 pkt dla funkcjonowania, -6,9 pkt dla objawów oraz -4,0 pkt dla wyniku całkowitego (wartości ujemne wskazują na poprawę jakości życia). Mimo zaobserwowanej redukcji wartości w poszczególnych obszarach, wyniki te nadal pozostają w przedziale odpowiadającym ciężkiemu nasileniu objawów.

W trakcie badania przedłużonego zaobserwowano wzrost średniego wyniku EQ VAS z 64,7 pkt. na początku obserwacji do 76,7 pkt. w 104. tygodniu, co stanowi średnią poprawę o 12,0 pkt. Zbliżone wyniki zaobserwowano w przypadku analizy podgrup chorych kontynuujących leczenie B-VEC, którzy uczestniczyli wcześniej w badaniu *GEM-3* oraz nowo leczonych chorych.

Wyniki kwestionariusza TSQM-9 potwierdzają utrzymującą się wysoką satysfakcję z leczenia B-VEC zarówno wśród chorych kontynuujących terapię, jak i nowo włączonych. W podgrupie chorych z badania *GEM-3* wysokie średnie oceny skuteczności (68,3 pkt.), wygody stosowania (76,3 pkt.) oraz ogólnej satysfakcji (75,9 pkt.) były widoczne już na początku badania *OLE* i utrzymały się do jego zakończenia z jedynie niewielkimi zmianami. Podobne wartości końcowe, m.in. 70,9 pkt. dla skuteczności i 80,7 pkt. dla ogólnej satysfakcji, odnotowano w grupie chorych nowo leczonych, co potwierdza korzystny profil satysfakcji z terapii B-VEC w obu podgrupach.

Ocena bezpieczeństwa

Chociaż badanie *GEM-3* z zastosowaniem B-VEC w leczeniu dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka miało charakter randomizowanej próby kontrolowanej, analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona łącznie dla B-VEC i BSC. Wynikało to z zastosowanego modelu wewnątrzsobniczego, w którym poszczególni chorzy otrzymywali jednocześnie obie interwencje – B-VEC i placebo – aplikowane na różne rany. Taki układ uniemożliwiał jednoznaczną identyfikację związku zdarzeń niepożądanych z konkretnym leczeniem, co wymagało zbiorczej oceny profilu bezpieczeństwa dla całej populacji badanej.

Zarówno w badaniu *GEM-3*, jak i badaniu przedłużonym nie wystąpił żaden przypadek zgonu ani zdarzenie niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 9,7% chorych w badaniu *GEM-3* oraz 29,8% chorych w badaniu przedłużonym, przy czym żadnego z tych zdarzeń nie określono jako związanego z badanym lekiem.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 58,1% chorych podczas leczenia B-VEC w ramach badania *GEM-3* oraz u 74,5% chorych w badaniu *OLE*. Większość zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęściej występującymi zdarzeniami w badaniu *GEM-3* był świąd (9,7%), dreszcze (9,7%) i rak kolczystokomórkowy (9,7%). Wszystkie trzy przypadki raka płaskonabłonkowego wystąpiły w miejscach ran, które nie były narażone na działanie B-VEC ani placebo. Należy zaznaczyć, że u osób z dystroficzną postacią EB, zwłaszcza recesywną, występuje istotnie zwiększone ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry, który powstaje w miejscach przewlekłych ran i blizn oraz charakteryzuje się agresywnym przebiegiem. Profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu przedłużonym był spójny z wynikami uzyskanymi w badaniu 3. fazy.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z *ChPL* *Vyjuvek*® najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia B-VEC były dreszcze (9,7%) oraz świąd (9,7%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO UMC oraz AEMS należały zdarzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, co jest zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach klinicznych.

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku *Vyjuvek*® w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2025 roku. Informacje zawarte w tym dokumencie wskazują na występowanie udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania B-VEC. Na podstawie dostępnych danych wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa leku w badanej populacji. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku *Vyjuvek*® oceniono jako korzystny.

Wnioski

Analiza skuteczności B-VEC względem BSC wykazała znamienne przewagę aktywnego leczenia dla kluczowych efektów zdrowotnych. Mając na uwadze korzyści płynące

z zastosowania B-VEC i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka jest przewlekłą chorobą wymagającą stałej, specjalistycznej opieki, a dostępne leczenie ma charakter wyłącznie objawowy, koncentrujący się na pielęgnacji ran i zapobieganiu zakażeniom, bez możliwości zahamowania postępu choroby [DEBRA 2017, Bruckner 2020, Fulchand 2021, Tang 2021]. U chorych z ciężkimi postaciami DEB często konieczne są inwazyjne procedury, takie jak poszerzanie przełyku, gastrostomia czy operacje dłoni [Bruckner 2020, Feinstein 2019], co dodatkowo zwiększa obciążenie chorobą. Pomimo stosowania najlepszych praktyk klinicznych, leczenie skupione na kontroli wieloogniskowych, nawracających ran, zapobieganiu zakażeniom i nowotworom oraz minimalizowaniu powikłań systemowych pozostaje niewystarczające, co podkreśla istnienie istotnej, nadal niezaspokojonej potrzeby w zakresie skutecznych terapii modyfikujących przebieg DEB.

Powyższe informacje wskazują, iż pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na dostęp do jedynego zarejestrowanego skutecznego leczenia w populacji chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Dlatego też biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, a także mając na uwadze względy etyczne, należy uznać za zasadne finansowanie beremagene geperpavec w populacji docelowej.

11. Dyskusja

Dystroficzna postać pęcherzowego oddzielania się naskórka charakteryzuje się znaczną kruchością skóry, powstawaniem pęcherzy oraz bliznowaceniem, które pojawiają się już przy minimalnym urazie lub tarcia. Zmiany dotyczą mogą obejmować zarówno skórę, jak i błony śluzowe [Bardhan 2020, Bruckner 2020]. Objawy skórne i pęcherzowe występują u 99% chorych, często z towarzyszącym bólem i swędem, a 90% ma zaburzenia gojenia ran [DEBRA 2023]. Zajęcie błon śluzowych może prowadzić do ankyloglosji, mikrostomii i zwężeń przełyku z dysfagią [Bardhan 2020, Has 2020, Fine 2010, Pfendner 2006]. Uogólnione pęcherze często występują już przy urodzeniu, a gojeniu towarzyszy tworzenie miliów, zanikowe blizny i dystrofia paznokci [Bardhan 2020, Bruckner 2020].

Rany mają charakter nawracający lub przewlekły. Rany nawracające goją się zazwyczaj w czasie 1–3 tygodni, lecz często nawracają. Rany przewlekłe są większe, bardziej bolesne i mogą utrzymywać się >12 tygodni, niekiedy bez tendencji do gojenia [Eng 2021, Tang 2021]. Wydłużony czas gojenia i przewlekłość ran powodują naruszenie integralności skóry. Przewlekłe rany prowadzą do stanu hipermetabolicznego, utraty składników odżywczych i niedokrwistości, co pogłębia wyniszczenie organizmu [Mellerio 2023, Eng 2021, Tang 2021].

U chorych z dystroficzną postacią EB rokowanie jest istotnie pogorszone przez przewlekły stan zapalny oraz kumulujące się z czasem powikłania wielonarządowe. Przewlekłe pęcherze, nadkażenia bakteryjne i zaburzone gojenie ran sprzyjają powstawaniu rozległych owrzodzeń i blizn, które zwiększają ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego, szczególnie w obrębie kończyn [DEBRA 2017, Cianfarani 2017, Fine 2010, Mellerio 2010, Nystrom 2021].

Obciążenie chorobą obejmuje również aspekty psychospołeczne i ekonomiczne. Ograniczenia funkcjonalne wynikające z EB utrudniają edukację, aktywność zawodową i społeczną. Chorzy często zmagają się z niską samooceną, lękiem i depresją. Również opiekunowie doświadczają stresu, poczucia winy i izolacji. Dodatkowo, wysoki koszt leczenia i pielęgnacji (m.in. opatrunki, środki pielęgnacyjne, częste hospitalizacje) stanowi znaczne obciążenie finansowe dla rodzin, pogłębiając wpływ choroby na jakość życia [Bruckner 2020].

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka jest chorobą, która trwa całe życie i wymaga specjalistycznych interwencji, które zminimalizują powikłania i poprawią jakość życia chorych [DEBRA 2017]. Aktualne postępowanie terapeutyczne w EB ma charakter wyłącznie objawowy i koncentruje się na właściwej pielęgnacji ran, obejmującej zapobieganie

powstawaniu pęcherzy i minimalizowanie ryzyka zakażeń. Dostępne opcje terapeutyczne ograniczają się wyłącznie do leczenia objawów oraz powikłań wtórnych, bez możliwości trwałego zamknięcia ran ani zahamowania progresji choroby [Bruckner 2020, Fulchand 2021, Tang 2021]. Strategia leczenia opiera się na regularnym nacinaniu pęcherzy, stosowaniu opatrunków, leczeniu przeciwdrobnoustrojowym, terapii bólu i świądu oraz wsparciu stomatologicznym i żywieniowym [DEBRA 2017, Bardhan 2020, Mellerio 2010, Horcojada 2019, Levin 2021, Goldschneider 2014, Fine 2009]. U chorych z ciężkimi postaciami DEB konieczne są również procedury chirurgiczne, takie jak poszerzanie przełyku (u ok. 55% chorych), gastrostomia (ok. 37%) czy operacje dłoni (ok. 22%), często już w pierwszej dekadzie życia [Bruckner 2020, Feinstein 2019].

Brak skutecznych terapii przyczynowych przekłada się na wysokie obciążenie chorobą, a prowadzenie kompleksowej opieki wymaga zaangażowania wielospecjalistycznego zespołu. Leczenie wieloogniskowych, nawracających ran, zapobieganie zakażeniom i nowotworom oraz minimalizowanie powikłań systemowych pozostają głównymi celami działań klinicznych. Pomimo wdrażania najlepszych dostępnych praktyk, obecny model postępowania nie zaspokaja w pełni potrzeb chorych z DEB, a wdrożenie skutecznych terapii modyfikujących przebieg choroby stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę medyczną [Bruckner 2020, Goldschneider 2014].

W tym kontekście B-VEC jako pierwsza miejscowa terapia genowa, zatwierdzona przez FDA i EMA do leczenia chorych z DEB, zapewnia działanie przyczynowe poprzez dostarczenie funkcjonalnego genu *COL7A1* do skóry. Pozwala to na przywrócenie produkcji kolagenu typu VII, który odpowiada za tworzenie włókien kotwiczących, niezbędnych do zachowania integralności strukturalnej skóry [Gurevich 2022, Bardhan 2020].

Skuteczność kliniczna B-VEC została potwierdzona w badaniu *GEM-3*, w którym wykazano, że po 6 miesiącach terapii odsetek całkowicie zagojonych ran pierwotnych wyniósł 67,4% w grupie B-VEC w porównaniu do zaledwie 21,6% w grupie placebo, co odpowiada bezwzględnej różnicy 45,8% ($p < 0,005$). Istotnie statystycznie różnice zaobserwowano już po 3 miesiącach leczenia, gdzie wskaźniki zagojenia wynosiły odpowiednio 70,6% (B-VEC) i 19,7% (placebo) [Guide 2022].

Co istotne, B-VEC nie tylko inicjuje proces gojenia, lecz także zapewnia jego długotrwałe utrzymanie. W badaniu klinicznym fazy 1/2 (*GEM-1/2*) wykazano, że mediana czasu utrzymania zamknięcia rany wynosiła 103 dni w grupie B-VEC w porównaniu do 16,5 dnia

w grupie BSC [Gurevich 2022]. Podobnie w badaniu *GEM-3*, utrzymanie pełnego zagojenia zarówno po 3, jak i 6 miesiącach stwierdzono u 49,7% chorych leczonych B-VEC vs. 7,1% w ramieniu kontrolnym [Guide 2022]. Dane te potwierdzają trwały efekt terapeutyczny B-VEC.

Ponadto leczenie B-VEC charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i żadne z nich nie doprowadziło do przerwania terapii ani zgonu. Najczęściej zgłaszane objawy to świąd i dreszcze.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono nieopublikowanych, zakończonych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy. Oceniono więc, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest bardzo niskie.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na randomizowanym badaniu *GEM-3*, którego ograniczeniem była mała liczebność populacji. Należy jednak zaznaczyć, że DEB jest chorobą rzadką. Nie należało zatem oczekiwać, że liczebność grup będzie wysoka i zdecydowano o włączeniu badań, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych. Ryzyko błędu systematycznego badania *GEM-3* oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *RoB 2.0* jako niskie. Ponadto przedstawiono wyniki długoterminowego badania przedłużonego. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani danych z rzeczywistej praktyki klinicznej pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów, co wynika z faktu, że produkt leczniczy Vyjuvek® uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej dopiero 23 kwietnia 2025 r. Obecnie prowadzone jest badanie RWE (NCT04917887), którego zakończenie planowane jest na 2028 r.

Odnaleziono trzy przeglądy systematyczne (*Wang 2025, Danescu 2024, Pabón-Carrasco 2024*) spełniające kryterium populacji i interwencji, które podkreślają istotny postęp w leczeniu EB, szczególnie w kontekście terapii genowej. W przeglądzie *Danescu 2024* omówiono najnowsze kierunki terapeutyczne, z naciskiem na terapie ukierunkowane molekularnie, w tym B-VEC jako obiecującą formę leczenia miejscowego. Z kolei w metaanalizie *Pabón-Carrasco 2024* zwrócono szczególną uwagę na przełomowe znaczenie B-VEC – pierwszej zatwierdzonej miejscowej terapii genowej opartej na nieintegrującym wektorze HSV-1, mającej na celu przywrócenie ekspresji kolagenu typu VII u chorych z dystroficzną postacią choroby. Przegląd *Wang 2025* również wskazuje na B-VEC jako przykład dynamicznego rozwoju terapii biologicznych, które oferują realne możliwości poprawy jakości życia chorego poprzez celowaną interwencję na poziomie genetycznym. Wyniki ww. przeglądów systematycznych potwierdzają rosnące znaczenie B-VEC jako nowego standardu terapeutycznego w leczeniu EB.

Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. W związku z tym wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka.

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na istotną statystycznie oraz klinicznie przewagę skuteczności B-VEC względem BSC. Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa B-VEC jest akceptowalny.

Wśród chorych z DEB istnieje ogromna, niezaspokojona potrzeba dostępu do skutecznej terapii. Odpowiedzią na tę potrzebę jest miejscowa terapia genowa z zastosowaniem B-VEC ukierunkowana na przyczynę choroby, która umożliwia trwałe zamknięcie ran prowadzące do znacznej poprawy jakości życia chorych i ich rodzin.

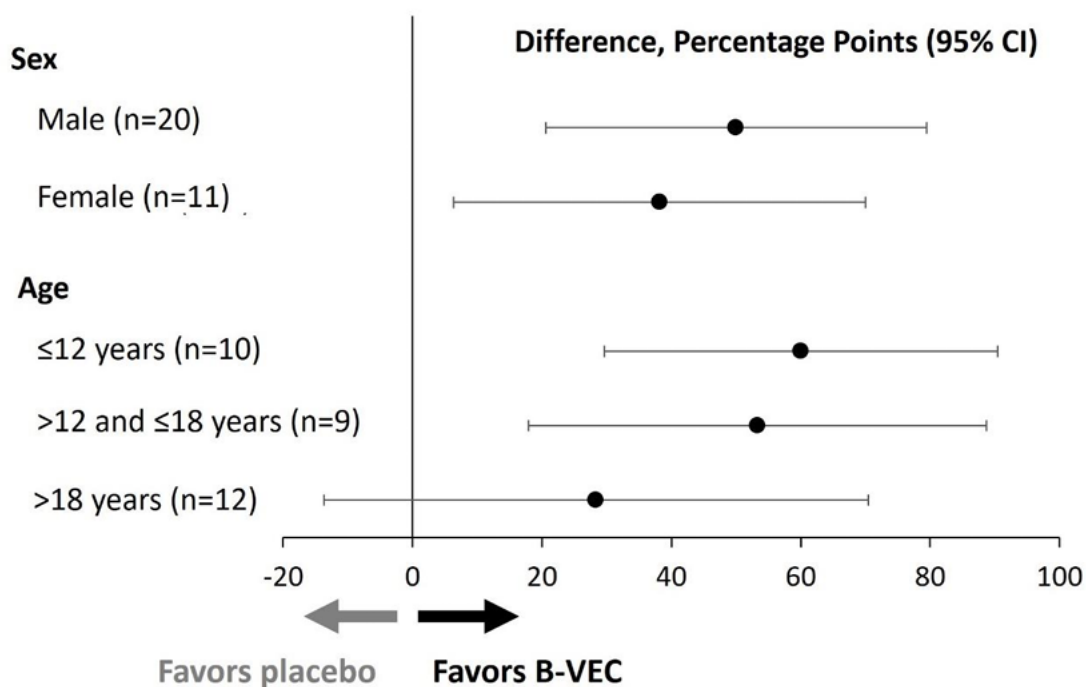
Powyższe informacje wskazują, iż pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na dostęp do jedyne zarejestrowanego skutecznego leczenia w populacji chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Dlatego też biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, a także mając na uwadze względy etyczne, należy uznać za zasadne finansowanie beremagene geperpavec w populacji docelowej.

12. Załączniki

12.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC w podgrupach chorych

Rysunek 8.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC po 6 miesiącach terapii względem BSC w podgrupach chorych według płci i wieku



Źródło: Guide 2022 suplement

Rysunek 9.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC po 6 miesiącach terapii względem BSC w podgrupach chorych według rozmiaru rany (analiza *post hoc*)

Baseline primary wound area/size category*	B-VEC		Placebo	
	n	Complete wound healing at 6 months, n (%)	n	Complete wound healing at 6 months, n (%)
<20 cm ²	23	14 (60.9)	22	5 (22.7)
20 to <40 cm ²	6	4 (66.7)	8	1 (12.5)
40 to 60 cm ²	2	1 (50.0)	1	0 (0)

Źródło: *Guide 2022 suplement*

*w przypadku niewielkiej liczby chorych predefiniowane wartości progowe dla kategorii powierzchni/rozmiaru rany mieściły się pomiędzy rozmiarami dwóch ran

12.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC w zależności od statusu przeciwciał

Rysunek 10.

Odsetek chorych z całkowitym zamknięciem rany pierwotnej po 6 miesiącach terapii w zależności od wyjściowego statusu przeciwciał anty-HSV-1*

Immune status at baseline	B-VEC Responder, n (%)	B-VEC Non-Responder, n (%)	Overall, n (%)	Difference, percentage points (95% CI)
Anti-HSV-1 Seropositive (n=14)				38.6 (5.7, 71.5)
Placebo Responder, n (%)	3.0 (21.4)	1.1 (7.9)	4.1 (29.3)	
Placebo Non-Responder, n (%)	6.5 (46.4)	3.4 (24.3)	9.9 (70.7)	
Overall, n (%)	9.5 (67.9)	4.5 (32.1)		
Anti-HSV-1 Seronegative (n=8)				41.3 (-8.6, 91.1)
Placebo Responder, n (%)	0.2 (2.5)	1.1 (13.8)	1.3 (16.3)	
Placebo Non-Responder, n (%)	4.4 (55.0)	2.3 (28.8)	6.7 (83.8)	
Overall, n (%)	4.6 (57.5)	3.4 (42.5)		

Źródło: *Guide 2022 suplement*

*w analizie uwzględniono brakujące dane za pomocą metody wielokrotnej imputacji. Wartości ułamkowe wynikają z zastosowanej procedury imputacji. Różnica odnosi się do odsetka chorych odpowiadających na leczenie w grupie badanej w porównaniu z placebo i odzwierciedla różnicę procentową między grupą leczoną a grupą kontrolną. Szerokości przedziałów ufności dla porównań między grupami nie zostały skorygowane pod kątem wielokrotnych porównań, dlatego na podstawie tych danych nie można wyciągać jednoznacznych wniosków

Rysunek 11.

Odsetek chorych z całkowitym zamknięciem rany pierwotnej po 6 miesiącach terapii w zależności od statusu przeciwciał anti-C7 w momencie zakończenia badania*

Immune status at 6 Months	B-VEC Responder, n (%)	B-VEC Non-Responder, n (%)	Overall, n (%)	Difference, percentage points (95% CI)
Anti-C7 – Seroconversion (n=13)				40.8 (5.9, 75.6)
Placebo Responder, n (%)	2.2 (16.9)	1.1 (8.5)	3.3 (25.4)	
Placebo Non-Responder, n (%)	6.4 (49.2)	3.3 (25.4)	9.7 (74.6)	
Overall, n (%)	8.6 (66.2)	4.4 (33.8)		
Anti-C7 - No Seroconversion (n=5)				40.0 (-30.1, 110.1)
Placebo Responder, n (%)	0.0 (0.0)	1.0 (20.0)	1.0 (20.0)	
Placebo Non-Responder, n (%)	3.0 (60.0)	1.0 (20.0)	4.0 (80.0)	
Overall, n (%)	3.0 (60.0)	2.0 (40.0)		

Źródło: *Guide 2022 suplement*

*w analizie uwzględniono brakujące dane za pomocą metody wielokrotnej imputacji. Wartości ułamkowe wynikają z zastosowanej procedury imputacji. Różnica odnosi się do odsetka chorych odpowiadających na leczenie w grupie badanej w porównaniu z placebo i odzwierciedla różnicę procentową między grupą leczoną a grupą kontrolną. Szerokości przedziałów ufności dla porównań między grupami nie zostały skorygowane pod kątem wielokrotnych porównań, dlatego na podstawie tych danych nie można wyciągać jednoznacznych wniosków

12.3. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC w poszczególnych punktach czasowych

Rysunek 12.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC względem BSC w poszczególnych punktach czasowych

	Responder, n (%)		Difference,
	B-VEC	Placebo	percentage points
	(n=31)	(n=31)	(95% CI) [‡]
Complete wound closure at:			
Weeks 8 and 10	14.9 (48.1)	6.1 (19.7)	28.4 (6.2, 50.6)
Weeks 10 and 12	21.8 (70.3)	5.1 (16.5)	53.9 (34.2, 73.6)
Weeks 8, 10, and 12	14.8 (47.7)	5.1 (16.5)	31.3 (10.6, 51.9)
Weeks 22 and 24	17.5 (56.5)	5.3 (17.1)	39.4 (19.8, 58.9)
Weeks 24 and 26	16.8 (54.2)	3.4 (11.0)	43.2 (23.2, 63.2)
Weeks 22, 24, and 26	13.4 (43.2)	2.0 (6.5)	36.8 (19.8, 53.7)

Źródło: *Guide 2022 suplement*

†szerokości przedziałów ufności dla różnic między grupami nie zostały skorygowane pod kątem wielokrotnych porównań, dlatego na podstawie tych danych nie można wyciągać jednoznacznych wniosków

12.4. Zdarzenia niepożądane występujące u poszczególnych chorych w badaniu OLE

Tabela 19.

Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia występujące u poszczególnych chorych

Subject	Rollover/Naïve	AE	SAE	Severity	Relationship to B-VEC
01-02	Rollover	Cellulitis	Yes	Severe	Unrelated
01-07	Rollover	Dehydration	Yes	Severe	Unrelated
01-08	Rollover	Pain	Yes	Severe	Unrelated
01-08	Rollover	G-tube pain	Yes	Severe	Unrelated
01-09	Rollover	Cellulitis	Yes	Severe	Unrelated
02-01	Rollover	Skin infection	Yes	Severe	Unrelated
02-03	Rollover	COVID-19	Yes	Mild	Unrelated
03-02	Rollover	Bacteremia	Yes	Severe	Unrelated
03-02	Rollover	Pancreatitis	Yes	Severe	Unrelated
03-05	Rollover	Anemia	Yes	Severe	Unrelated
03-07	Rollover	Skin infection	Yes	Severe	Unrelated
03-07	Rollover	Staphylococcal infection	No	Severe	Unrelated
03-07	Rollover	SCC	No	Severe	Unrelated
01-12	Naïve	Stridor	Yes	Severe	Unrelated
04-02	Naïve	Hematemesis	Yes	Mild	Unrelated
04-02	Naïve	Bronchial hyperactivity	Yes	Moderate	Unrelated
04-04	Naïve	Dehydration	Yes	Moderate	Unrelated
05-05	Naïve	Skin infection	Yes	Mild	Unrelated
05-09	Naïve	Esophageal stenosis	Yes	Severe	Unrelated

Źródło: Marinkovich 2025

12.5. Dodatkowa analiza badania *GEM-1/2*

Zdecydowano się dodatkowo przedstawić główne wyniki z badania *GEM 1/2*, gdyż stanowiły one wkład w analizie ekonomicznej, lecz nie spełniały kryteriów włączenia wyszczególnionych w PICOS ze względu na zbyt małą liczbę włączonych chorych.

12.5.1. Ocena skuteczności B-VEC na podstawie badania *GEM-1/2*

Badanie *GEM-1/2* było randomizowane, przeprowadzone w układzie wewnątrzsobniczym, w którym u każdego chorego porównywano ranę leczoną preparatem B-VEC z raną kontrolną otrzymującą placebo. Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- trwałość odpowiedzi terapeutycznej;
- zmiana powierzchni rany w czasie terapii;
- ocena ekspresji kolagenu VII i formowania włókien zakotwiczących.

Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu mieli potwierdzoną mutacją genetyczną recesywną postać dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka. Powierzchnia ran pierwotnych mieściła się w zakresie od 0,89 do 65,29 cm².

Nie liczono parametrów względnych (OR, RD, MD) i nie szacowano istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami, jeżeli nie zrobili tego autorzy publikacji. Prezentowano tylko obliczenia i p-wartości dostępne w publikacji.

12.5.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *GEM-1/2* odpowiedź na leczenie definiowano jako całkowite zamknięcie rany ($\geq 95\%$ redukcji jej powierzchni) utrzymujące się przez co najmniej dwa kolejne tygodnie, oceniane w 8., 10. i 12. tygodniu terapii. Odpowiedź na leczenie raportowano w przypadku 78,6% ran poddanych terapii B-VEC. Nie odnotowano jej natomiast w przypadku żadnej rany, w której zastosowano BSC. Istotność statystyczną ($p = 0,0026$) oszacowano wyłącznie dla analizy typu *responder*, obejmującej przypadki całkowitego zamknięcia rany potwierdzonego w dwóch kolejnych punktach czasowych (w 8. i 10. lub 10. i 12. tygodniu terapii).

Odpowiedź na leczenie była spójna niezależnie od wieku i płci chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC w porównaniu z BSC

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	B-VEC		BSC		Różnica (%)
			n (%)	N	n (%)	N	
Analiza zamknięcia rany w poszczególnych punktach czasowych							
GEM-1,2 (Gurevich 2022)	8	Całkowite zamknięcie rany pierwotnej po 8 tygodniach	13 (92,9)	14	0 (0,0)	7**	92,9
GEM-1,2 (Gurevich 2022)	10	Całkowite zamknięcie rany pierwotnej po 10 tygodniach	11 (78,6)	14	2 (33,3)	6**	45,3
GEM-1,2 (Gurevich 2022)	12	Całkowite zamknięcie rany pierwotnej po 12 tygodniach	10 (83,3)	12	1 (14,3)	7**	69,0
Analiza zamknięcia rany w dwóch kolejnych punktach czasowych							
GEM-1,2 (Gurevich 2022)	10	Całkowite zamknięcie rany pierwotnej po 8 i 10 tygodniu*	11 (78,6)	14	0 (0,0)	7	78,6
GEM-1,2 (Gurevich 2022)	12	Całkowite zamknięcie rany pierwotnej po 10 i 12 tygodniu*	9 (75,0)	12	0 (0,0)	7	75,0
Analiza odpowiedzi na leczenie							
GEM-1,2 (Gurevich 2022)	12	Całkowite zamknięcie rany pierwotnej w 8 i 10 tygodniu lub w 10 i 12 tygodniu*. [^]	11 (78,6)	14	0 (0,0)	7	78,6

*całkowite zamknięcie zdefiniowano jako $\geq 95\%$ redukcję powierzchni rany względem wartości początkowej

**rana leczona placebo u chorego nr 11 nie była obrazowana, dlatego nie można było potwierdzić jej statusu zamknięcia lub otwarcia; chory ten nie został uwzględniony w analizie odpowiedzi

[^]p = 0,0026, wartość podana przez autorów publikacji, wartość p obliczona testem McNemara (jednostronnym)

12.5.1.2. Trwałość odpowiedzi terapeutycznej

Analizie poddano ocenę trwałości odpowiedzi terapeutycznej, rozumianej jako czas utrzymania całkowitego zamknięcia rany ($\geq 95\%$ redukcji powierzchni) od momentu jej wygojenia do pierwszego udokumentowanego ponownego otwarcia. Dodatkowo analizowano czas potrzebny do osiągnięcia całkowitego zamknięcia rany od rozpoczęcia terapii. W badaniu *GEM-1/2* mediana czasu do całkowitego zamknięcia rany wynosiła 13,5 dnia (zakres: 8–21 dni) w przypadku ran leczonych B-VEC oraz 22,5 dnia (zakres: 8–64 dni) w przypadku ran w grupie BSC. Mediana czasu utrzymania zamknięcia rany była dłuższa w grupie B-VEC i wynosiła 103,0 dnia (zakres: 94–118 dni) w porównaniu z 16,5 dnia (zakres: 0–66 dni) w grupie BSC, co wskazuje na większą trwałość zamknięcia ran po zastosowaniu terapii B-VEC.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 21.

Osiągnięcie trwałej odpowiedzi terapeutycznej w trakcie leczenia B-VEC w porównaniu z BSC

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	B-VEC	BSC
			Mediana (95% CI) [dni]**	
Drugorzędowy punkt końcowy				
GEM-1,2 (Gurevich 2022)	12	Czas do całkowitego zamknięcia rany*	13,5 (8; 21)	22,5 (8; 64)
GEM-1,2 (Gurevich 2022)	12	Czas utrzymania zamknięcia rany**	103,0 (94; 118)	16,5 (0; 66)

*czas do zamknięcia rany zdefiniowano jako czas od pierwszego podania leku do osiągnięcia całkowitego zamknięcia (≥95% redukcji powierzchni rany) utrzymującego się przez 2 kolejne tygodnie

**czas utrzymania zamknięcia rany zdefiniowano jako okres od całkowitego zamknięcia (≥95% redukcji powierzchni rany) do pierwszego udokumentowanego ponownego otwarcia

***mediana i 95% przedział ufności zostały wyliczone metodą Kaplana-Meiera; wartości liczbowe wskazują na trend przemawiający na korzyść B-VEC

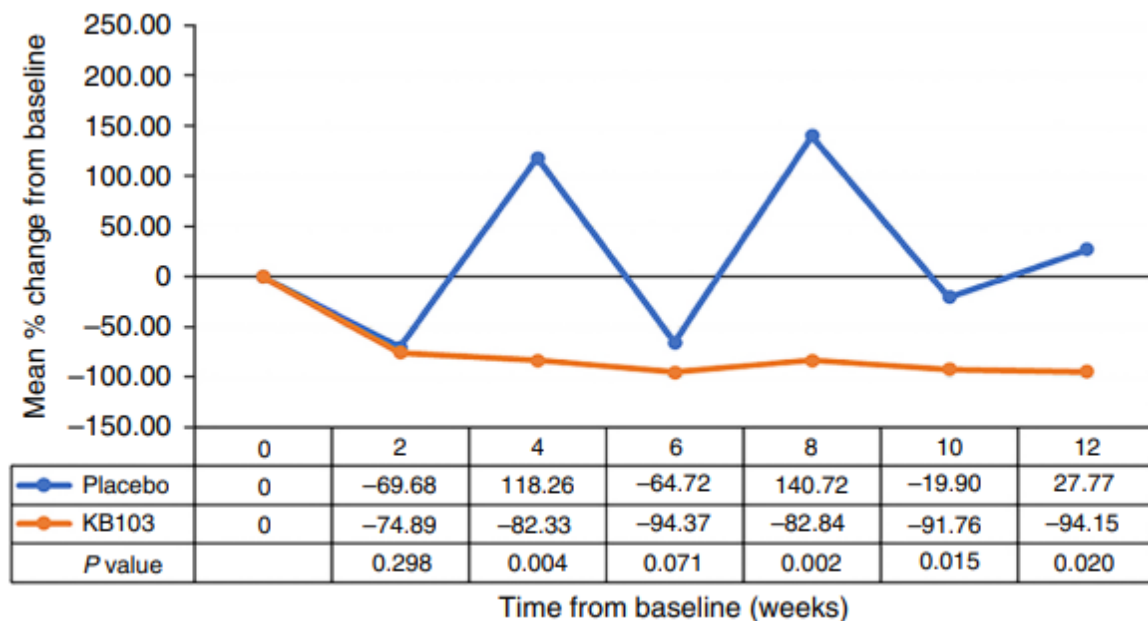
12.5.1.3. Zmiana powierzchni rany w trakcie terapii

W badaniu *GEM-1/2* oceniano średnią procentową zmianę powierzchni rany względem wartości początkowej. W grupie B-VEC we wszystkich analizowanych punktach czasowych obserwowano zmniejszenie powierzchni ran, natomiast w grupie BSC w dwóch z trzech punktów czasowych odnotowano ich powiększenie. W 8. tygodniu średnia powierzchnia ran w grupie B-VEC zmniejszyła się o 82,84%, podczas gdy w grupie BSC zwiększyła się o 140,72%. W 10. tygodniu redukcja wynosiła 91,76% w grupie B-VEC i 19,90% w grupie BSC. W 12. tygodniu w grupie B-VEC powierzchnia ran zmniejszyła się o 94,15%, natomiast w grupie BSC zwiększyła się o 27,77%. Różnice pomiędzy grupami w tygodniach 8, 10 i 12 były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej ($p < 0,025$).

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 13.

Średnia procentowa zmiana powierzchni rany względem wartości początkowej w tygodniach 8, 10 i 12 u chorych leczonych B-VEC w porównaniu z BSC



Źródło: Gurevich 2022

Rysunek 14.

Analiza uzupełniająca dotycząca redukcji powierzchni rany

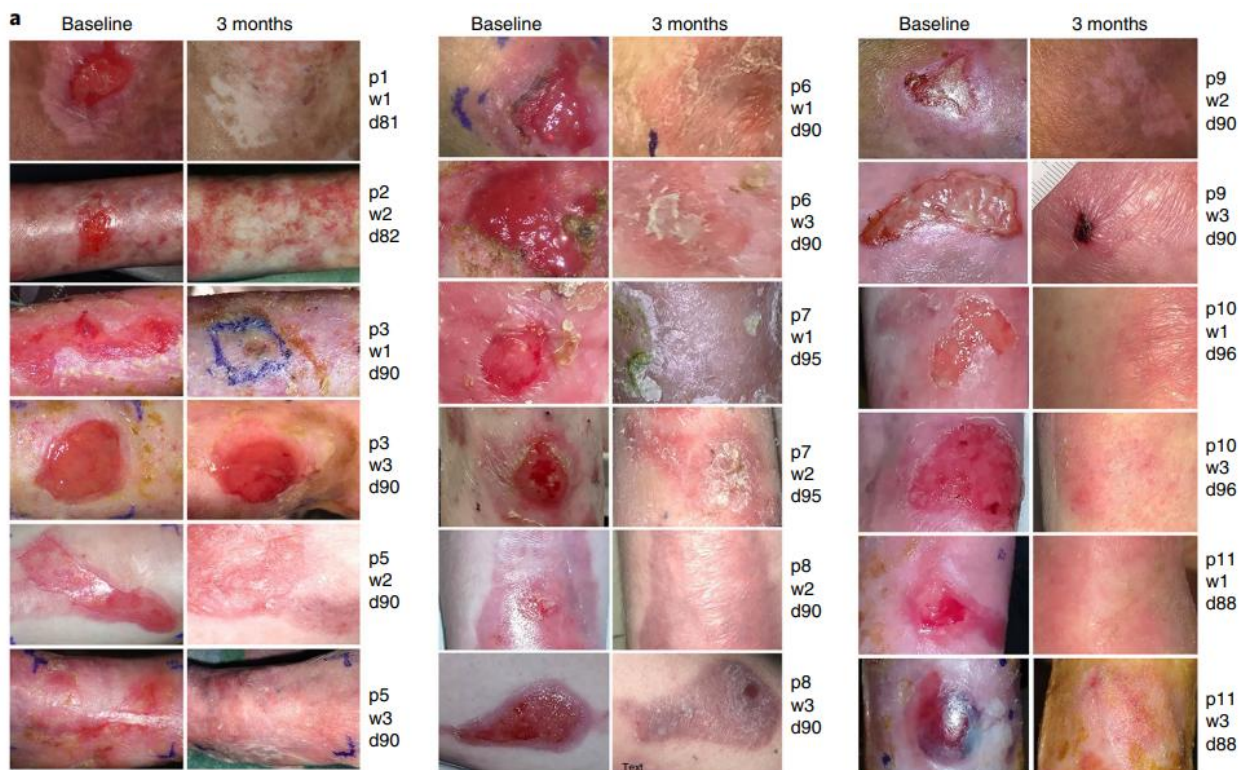
	Week	B-VEC	Placebo	Treatment Difference
CBL Wound Area ≥ 90%	8	14/17 (82.4%)	0/8 (0%)	82.4%
	10	12/16 (75%)	2/6 (33.3%)	41.7%
	12	12/14 (85.7%)	1/7 (14.3%)	71.4%
CBL Wound Area = 100%	8	14/17 (82.4%)	0/8 (0%)	82.4%
	10	12/16 (75%)	1/6 (16.7%)	58.3%
	12	9/14 (64.3%)	1/7 (14.3%)	50.0%
CBL Wound Area ≥ 75%	8	14/17 (82.4%)	2/8 (25%)	57.4%
	10	14/16 (87.5%)	2/6 (33.3%)	54.2%
	12	12/14 (85.7%)	1/7 (14.3%)	71.4%

CBL, change from baseline.

Źródło: Gurevich 2022

Rysunek 15.

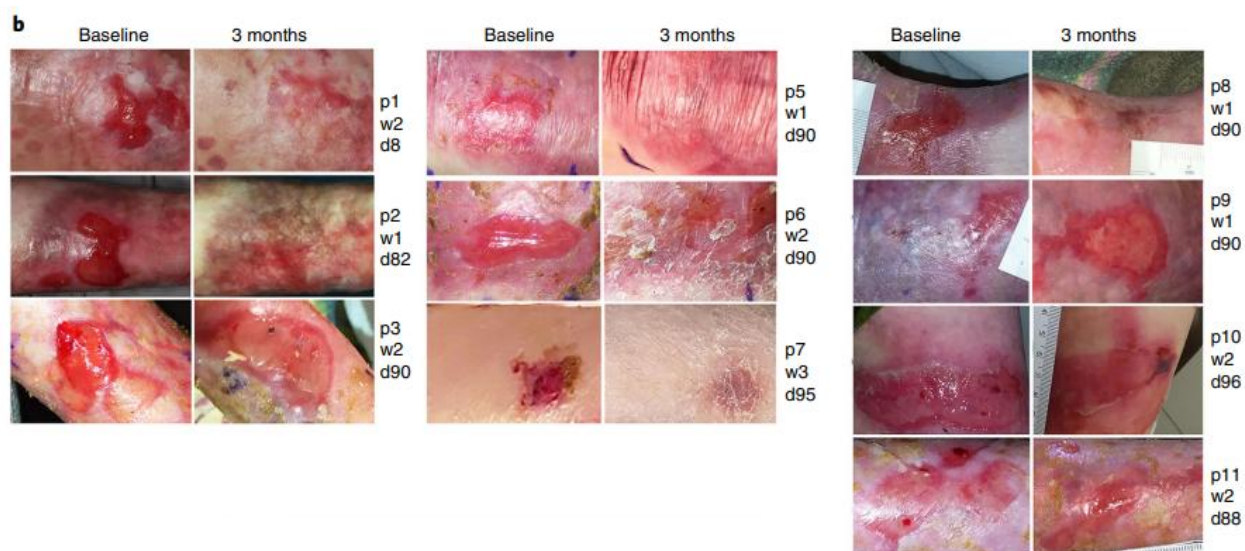
Rany u chorych leczonych B-VEC – w momencie rozpoczęcia i po 3 miesiącach terapii



Źródło: Gurevich 2022

Rysunek 16.

Rany u chorych leczonych BSC – w momencie rozpoczęcia i po 3 miesiącach terapii



Źródło: Gurevich 2022

12.5.1.4. Ekspresja kolagenu VII i formowanie włókien zakotwiczących

W ramach badania *GEM-1/2* wykonano analizy histologiczne oraz ultrastrukturalne w próbkach skóry pobranych po leczeniu preparatem B-VEC. U większości chorych, u których wykonano biopsję, stwierdzono przywrócenie ekspresji pełnej cząsteczki kolagenu VII, obejmującej zarówno domenę NC1, jak i NC2. Ekspresję wykrywano już po 3 dniach od rozpoczęcia leczenia, a jej nasilenie wzrastało w kolejnych dniach terapii. Kolagen VII lokalizował się w sposób ciągły w obrębie błony podstawnej naskórka, a w immunofluorescencji obserwowano prawidłowy, liniowy układ wzdłuż połączenia skórno-naskórkowego. Badania immunoelektronowe wykazały prawidłowe położenie domeny NC1 w *lamina densa* oraz domeny NC2 około 300 nm poniżej *lamina densa*, co jest zgodne z typowym układem w prawidłowej skórze ludzkiej. Analiza ultrastrukturalna potwierdziła obecność i formowanie włókien zakotwiczących w leczonej skórze, co jest kluczowe dla stabilności połączenia skórno-naskórkowego.

12.5.2. Ocena bezpieczeństwa B-VEC na podstawie badania *GEM1/2*

W badaniu *GEM-1/2* nie odnotowano wystąpienia zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ani zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia. W badaniu chorzy otrzymali 129 dawek miejscowo stosowanego preparatu B-VEC. W publikacji nie przedstawiono liczby chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie, a jedynie liczbę zgłoszonych zdarzeń niepożądanych. W badaniu wystąpiło 21 zdarzeń niepożądanych, z których jedno miało umiarkowane nasilenie, a jego związek z badanym lekiem uznano za mało prawdopodobny. Pozostałe zdarzenia były łagodne i większość z nich uznano za niezwiązane z terapią. Jako potencjalnie lub prawdopodobnie związane z B-VEC określono gorączkę, wysypkę, świąd, nietypowy smak oraz wysięk z miejsca aplikacji. Wszystkie objawy ustąpiły w trakcie badania i nie wpłynęły na konieczność modyfikacji dawkowania. Nie odnotowano wydzielania wektora, a w żadnym z miejsc aplikacji nie stwierdzono nadmiernej reakcji zapalnej przekraczającej fizjologiczne procesy gojenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Zdarzenia niepożądane występujące u poszczególnych chorych w badaniu GEM-1/2

Patient	Adverse Event	Start Date	End Date	IP Related	Placebo Related	Severity	Outcome	Treatment
3	diarrhea	12/6/18	12/9/18	unrelated	unrelated	mild	resolved	none
4	nausea	12/19/18	12/20/18	unrelated	unrelated	mild	resolved	none
5	streptococcal pharyngitis	2/7/19	2/16/19	unlikely	unrelated	mild	resolved	concomitant medication
7	bacterial skin infection	4/24/19	5/6/19	unrelated	unrelated	mild	resolved	concomitant medication
7	penicillin allergy	5/3/19	5/6/19	unrelated	unrelated	mild	resolved	other
8	bacterial skin infection	8/26/19	9/5/19	unrelated	unrelated	mild	resolved	concomitant medication
8	application site discharge	5/22/19	5/22/19	probable	unrelated	mild	resolved	non-drug treatment
8	application site discharge	5/22/19	5/22/19	probable	unrelated	mild	resolved	none
8	respiratory congestion	6/17/19	6/17/19	unrelated	unrelated	mild	resolved	concomitant medication
9	itching; facial redness	8/16/19	8/18/19	unlikely	unrelated	moderate	resolved	concomitant medication
9	fever	6/18/19	6/29/19	possible	unrelated	mild	resolved	concomitant medication
10	peculiar taste	6/17/19	6/17/19	possible	unrelated	mild	resolved	none
10	application site rash	6/18/19	6/18/19	possible	unrelated	mild	resolved	none
10	generalized rash	8/19/19	8/19/19	unrelated	unrelated	mild	resolved	concomitant medication, other
10	bacterial vaginosis	9/9/19	9/20/19	unrelated	unrelated	mild	resolved	none
10	generalized rash	9/20/19	9/20/19	unrelated	unrelated	mild	resolved	none
11	application site itching	6/21/19	6/21/19	possible	unrelated	mild	resolved	none
11	application site bruising	6/24/19	6/24/19	unrelated	unrelated	mild	resolved	non-drug treatment, other
11	Pseudomonas skin infection	7/19/19	7/19/19	unrelated	unrelated	mild	resolved	non-drug treatment, other
12	nasogastric tube insertion	10/14/19	10/14/19	unrelated	unrelated	mild	resolved	non-drug treatment
12	generalized rash	10/27/19	10/28/19	unrelated	unrelated	mild	resolved	non-drug treatment, other

Źródło: Gurevich 2022

12.5.3. Charakterystyka badania GEM1/2

GEM-1/2 (Gurevich 2022)	
METODYKA	
Badanie otwarte, randomizowane, kontrolowane placebo, wewnątrzsobnicze, jednoośrodkowe, fazy 1/2 Numer NCT: NCT03536143; Badanie GEM-1/2 obejmowało etap przesiewowy, po którym chorzy byli włączani do 12-tygodniowego okresu leczenia, w trakcie którego aplikowano miejscowo produkt leczniczy B-VEC oraz placebo, w sposób wewnątrzsobniczy; Przydział chorych do grupy: W badaniu GEM-1,2 uczestniczyło 9 chorych z uogólnioną, recesywną postacią dystroficznej epidermolysis bullosa, u których potwierdzono mutacje w genie COL7A1 oraz brak lub niedobór ekspresji kolagenu typu VII. Kwalifikacja chorych odbywała się w okresie od maja 2018 r. do września 2019 r. w ramach jednoośrodkowego badania prowadzonego w Stanford University School of Medicine. U każdego chorego wybrano od dwóch do trzech par ran (łącznie 28 ran), w miarę możliwości dopasowanych pod względem lokalizacji, rozmiaru i wyglądu. Część chorych po zakończeniu udziału w fazie 1 została ponownie włączona do fazy 2 po trzymiesięcznym okresie przerwy (ang. <i>washout</i>), przy czym interwencja była prowadzona na innych zmianach skórnych niż w pierwszym etapie. Opis utraty chorych z badania: W badaniu GEM-1/2 jeden spośród dziewięciu uczestników (11,1%) wycofał się z badania przed jego zakończeniem z przyczyn niezwiązanych z leczeniem – chory ten zrezygnował z dalszego udziału po 30 dniach z powodu trudności z dojazdem. Pozostali chorzy ukończyli pełny 12-tygodniowy okres leczenia i byli uwzględnieni w analizach skuteczności oraz bezpieczeństwa. Wyniki dla populacji ITT: nie, zastosowano analizę opartą na dostępnych danych, bez imputacji danych brakujących Klasyfikacja AOTMiT: IIA Sponsor: Kryształ Biotech; Liczba ośrodków: 1 Okres obserwacji: 12 tygodni Analiza statystyczna: W badaniu GEM-1/2 nie przeprowadzono formalnego obliczenia wielkości próby, ze względu na eksploracyjny charakter badania oraz bardzo rzadkie występowanie choroby. Analizy skuteczności prowadzono na poziomie ran przypisanych losowo do leczenia B-VEC lub placebo w układzie wewnątrzsobniczym, z uwzględnieniem zarówno ran przewlekłych (utrzymujących się ≥12 tygodni), jak i nawracających. Pierwszorzędowa analiza skuteczności opierała się na odsetku ran całkowicie wygojonych, definiowanych jako ≥95% redukcji powierzchni rany względem wartości początkowej, utrzymującej się przez co najmniej 2 kolejne tygodnie (tydzień 8. i 10. lub tydzień 10. i 12.). Do tej analizy wykorzystano test McNemara, dostosowany do oceny danych sparowanych. W analizie zmian powierzchni ran w czasie zastosowano test rang Wilcozona. Dane przedstawiono głównie w sposób opisowy; nie stosowano imputacji braków danych. Dane molekularne dotyczące ekspresji funkcjonalnego kolagenu typu VII oraz obecności włókien kotwiczących oceniano metodami jakościowymi: immunofluorescencją i mikroskopią immunoelektronową, bez formalnej analizy statystycznej. Wszystkie zestawienia, wykresy i analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania SAS, wersja 9.1.3. Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: - wiek: początkowo ≥18 lat (faza 1), następnie ≥5 lat (faza 2a), a w końcowej wersji protokołu ≥2 lat (faza 2b/c); - kliniczne rozpoznanie RDEB; - potwierdzenie rozpoznania RDEB w badaniach genetycznych, immunofluorescencji oraz mikroskopii elektronowej; - negatywne barwienie przeciwciałem LH24 i pozytywna ekspresja domeny NC1 (kryterium dotyczy dwóch pierwszych dorosłych chorych; u kolejnych dopuszczano wynik NC1 dodatni lub ujemny); - potwierdzone mutacje w genie COL7A1; - co najmniej jedna rana o powierzchni od 5 do 10 cm², wymaganie w protokole początkowym*; - gotowość i zdolność do wyrażenia świadomej zgody (lub zgody dostosowanej do wieku); - zdaniem badacza – zdolność i gotowość chorego do zrozumienia celu badania, współpracy w jego trakcie oraz uczestniczenia we wszystkich wymaganych wizytach kontrolnych.	

GEM-1/2 (Gurevich 2022)

Kryteria wykluczenia:

- niestabilność kliniczna uniemożliwiająca podróż do ośrodka badawczego;
- obecność choroby, która mogłaby utrudniać udział lub stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa (np. aktywne zakażenie HIV, wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C);
- obecność przeciwciał przeciwko COLVII;
- aktywne zakażenie w miejscu planowanego podania preparatu;
- objawy zakażenia ogólnoustrojowego;
- znana nadwrażliwość na składniki preparatu;
- obecność lub wywiad w kierunku raka płaskonabłonkowego w miejscu planowanego leczenia;
- aktywne uzależnienie od narkotyków lub alkoholu;
- nadwrażliwość na leki znieczulenia miejscowego (kremy zawierające lidokainę lub prylokainę);
- przyjęcie chemicznego lub biologicznego produktu badanego w leczeniu RDEB w czasie ostatnich 3 miesięcy;
- leczenie konkretnej rany w przeszłości z użyciem eksperymentalnej terapii genowej lub komórkowej;
- stosowanie antybiotyków ogólnoustrojowych w czasie ostatnich 7 dni;
- dodatni wynik testu ciążowego lub karmienie piersią;
- istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia (stopień ≥ 2 według skali toksyczności NCI), z wyjątkiem przypadków uznanych za dopuszczalne przez lekarza prowadzącego: albumina $< 1,7$ g/dl, leukocyty $> 20\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobina $< 7,5$ g/dl (niska hemoglobina mogła być leczona według decyzji badacza);
- istotne nieprawidłowości kliniczne (stopień ≥ 2 wg NCI) stwierdzone w wywiadzie i badaniu przedmiotowym w dniu 0, z następującymi wyjątkami: jadłowstręt (dopuszczalne do 4. stopnia włącznie), zaparcia (do 2. stopnia włącznie), dysfagia (do 4. stopnia włącznie), zapalenie rogówki (do 4. stopnia włącznie), ból kostny (do 2. stopnia włącznie) oraz inne wyjątki uznane przez badaczy za akceptowalne.

Dane demograficzne

Parametr		GEM-1,2
Liczba chorych		9
Mężczyźni, n (%)		7 (77,8)
Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	21,6 (9,1)
	Mediana (zakres) [lata]	21,0 (10,0; 36,0)
	≤ 5 lat	0 (0,0)
	> 5 i ≤ 12 lat	1 (11,1)
	> 12 i ≤ 18 lat	3 (33,3)
	> 18 lat	5 (55,6)

INTERWENCJA

Interwencja badana:

B-VEC to miejscowo stosowany produkt leczniczy będący rekombinowanym wirusem HSV-1 zawierającym funkcjonalną kopię genu *COL7A1*, kodującego kolagen typu VII. Preparat był podawany w postaci żelu przygotowanego w warunkach Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP), zawierającego 3% Methocel™ (karboksymetylocelulozę), dobrane pod kątem stabilności produktu i bezpieczeństwa w modelach zwierzęcych.

Preparat aplikowano punktowo za pomocą pipety bezpośrednio na powierzchnię otwartej rany, unikając kontaktu z otaczającą skórą. Po nałożeniu żelu powierzchnię rany przykrywano nieprzelepnym opatrunkiem, a następnie warstwą chłonną i bandażem podtrzymującym. Chorzy byli instruowani, by utrzymywać opatrunki przez 24–48 godzin. Po ich zdjęciu materiały mające kontakt z raną usuwano jako odpad medyczny.

Stosowano schemat dawkowania zależny od fazy badania i wielkości rany (szczegóły przedstawiono w opisie protokołu). W ranach ≥ 20 cm² używano około 0,2 ml mieszaniny B-VEC i żelu w stosunku 1:1.

Interwencja kontrolna (placebo):

Placebo miało postać jałowego, wodnego żelu zawierającego 3% Methocel™, przygotowanego zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP). Żel ten został rozcieńczony w żelu fizjologicznym (0,9% NaCl) i miał identyczną formę, wygląd oraz sposób podania jak produkt B-VEC. Aplikację prowadzono punktowo za

GEM-1/2 (Gurevich 2022)

pomocą pipety, bez kontaktu ze zdrową skórą wokół rany, a następnie ranę zabezpieczano standardowym opatrunkiem.

PUNKTY KOŃCOWE

I-rzędowe punkty końcowe:

- Faza 1: bezpieczeństwo stosowania miejscowego B-VEC (w porównaniu z placebo) oraz dowód molekularnej korekcji (ekspresja funkcjonalnego kolagenu typu VII i obecność włókien kotwiczących);
- Faza 2: ocena skuteczności leczenia B-VEC – zamknięcie ran oceniane na podstawie redukcji powierzchni rany, czasu do zamknięcia oraz czasu utrzymania wygojenia.

II-rzędowe punkty końcowe:

- Faza 1: skuteczność leczenia B-VEC – zmniejszenie powierzchni rany oraz czas utrzymania jej zamknięcia w porównaniu z placebo;
- Faza 2: ekspresja funkcjonalnego kolagenu typu VII po leczeniu (molekularna korekcja).

Pozostałe punkty końcowe:

- ocena bezpieczeństwa ogólnego (zdarzenia niepożądane, badania fizyczne, parametry życiowe, laboratoryjne);
- obecność przeciwciał przeciw HSV-1 i kolagenowi typu VII (C7).

*w kolejnych wersjach protokołu dopuszczono leczenie ran do 20 cm² (faza 2a), 50 cm² (faza 2b), a w fazie 2c zastosowano leczenie jednej rany >60 cm²

12.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 23.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez Pubmed

PICOS	#	Wyszukiwanie [All fields]	Liczba trafień
Populacja	1	("epidermoid bullosa" OR "bullous dystrophic epidermolysis" OR "bullous epidermolysis" OR "cockayne-touraine" OR "hallopeau-siemens" OR "epidermolysis bullosa" OR "epidermolysis bullosas")	7 848
Interwencja	2	("b-vec" OR „bercolagene telserpavec” OR „hsv1 col7a1” OR hsv1col7a1 OR „kb 103” OR kb103 OR „beremagene geperpavec”)	1 598
Populacja i interwencja	3	#1 AND #2	27

Data wyszukiwania: 28.07.2026 r.

Tabela 24.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	("epidermoid bullosa" OR "bullous dystrophic epidermolysis" OR "bullous epidermolysis" OR "cockayne-touraine" OR "hallopeau-siemens" OR "epidermolysis bullosa" OR "epidermolysis bullosas"):ab,ti,kw	10 271
Interwencja	2	("b-vec" OR „bercolagene telserpavec” OR „hsv1 col7a1” OR hsv1col7a1 OR „kb 103” OR kb103 OR „beremagene geperpavec”):ab,ti,kw,tn	67
Populacja i interwencja	3	#1 AND #2	60
Ograniczenie wyszukiwania do bazy Embase	4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	32

Data wyszukiwania: 28.07.2026 r.

Tabela 25.

Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

PICOS	#	Wyszukiwanie [All text]	Liczba trafień
Populacja	1	("epidermoid bullosa" OR "bullous dystrophic epidermolysis" OR "bullous epidermolysis" OR "cockayne-touraine" OR "hallopeau-siemens" OR "epidermolysis bullosa" OR "epidermolysis bullosas")	272
Interwencja	2	("b-vec" OR „bercolagene telserpavec” OR „hsv1 col7a1” OR hsv1col7a1 OR „kb 103” OR kb103 OR „beremagene geperpavec”)	279
Populacja i interwencja	3	#1 AND #2	2 [^]

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL

Data wyszukiwania: 28.07.2026 r.

12.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 26.

Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	beremagene geperpavec	8
	Vyjuvek	12
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	beremagene geperpavec	1
	Vyjuvek	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	beremagene geperpavec	1
	Vyjuvek	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	beremagene geperpavec	16
	Vyjuvek	22
FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS) Public Dashboard FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS) Public Dashboard FDA	beremagene geperpavec	1
	Vyjuvek	1
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	beremagene geperpavec OR Vyjuvek OR B-VEC	17
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	beremagene geperpavec OR Vyjuvek OR B-VEC	1
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	beremagene geperpavec	0
	Vyjuvek	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 29.07.2026 r.

12.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 27.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Wang 2025</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR: Bardzo niska jakość	Bazy: Pubmed Data przeszukania: do lutego 2025 r.	Ocena postępów w leczeniu dziedzicznego EB.	W przeglądzie uwzględniono 30 badań dotyczących postępów w leczeniu dziedzicznego EB. Leczenie obejmuje terapie nieswoiste (pielęgnacja ran, leczenie świądu, kontrola zakażeń) oraz ukierunkowane, w tym terapie genowe i komórkowe. Miejscowe terapie, takie jak Oleogel-S10, kalcypotriol czy gentamycyna, wykazują umiarkowaną skuteczność przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, natomiast terapie ogólnoustrojowe (np. apremilast, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, trimetoprim, pregabalina) wymagają szczególnej ostrożności. Wśród terapii genowych największe znaczenie ma B-VEC (wektor HSV-1 z sekwencją COL7A1), dopuszczony do leczenia ran u chorych z DEB, a w terapii komórkowej badane są m.in. fibroblasty, komórki mezenchymalne czy przeszczepy szpiku kostnego. Brak jest standardowych wytycznych terapeutycznych, konieczne są dalsze badania, a obecnie zatwierdzone terapie to B-VEC i Oleogel-S10. Wybór schematu leczenia powinien uwzględniać także powikłania pozaskórne, takie jak niedożywienie, niedokrwistość czy zakażenia.
<i>Danescu 2024</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość	Bazy: PubMed; ClinicalTrials.gov Data przeszukania baz: do końca marca 2024 r.	Ocena postępów w zakresie dostępnych i rozwijanych terapii dla EB, w tym terapii przyczynowych (genowych, białkowych, komórkowych, RNA) oraz wspomagających (np. leczenie	Przegląd objął 89 badań spełniających kryteria włączenia. Największy przełom stanowi zatwierdzenie terapii genowej B-VEC w leczeniu DEB, jednak jej wysoki koszt wpływa na utrudnioną dostępność. Terapie komórkowe oraz białkowe wykazują ograniczoną skuteczność w warunkach klinicznych. Leki

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
			świądu, zapalenia, włóknienia), na podstawie badań opublikowanych w czasie ostatnich 5 lat.	repozycjonowane, w tym inhibitory JAK i IL-4/13, mogą poprawiać jakość życia poprzez łagodzenie objawów towarzyszących (np. świąd, zapalenie), szczególnie w łagodniejszych postaciach EB. Terapie oparte na edycji genów i RNA są wskazywane jako potencjalne opcje terapeutyczne, jednak są one na etapie badań przedklinicznych. Potrzebne są dalsze badania kliniczne o wysokiej jakości metodologicznej, które umożliwią szersze wdrożenie skutecznych i dostępnych terapii w EB.
<i>Pabón-Carrasco 2024</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Niska jakość	Bazy: Medline (PubMed); CINAHL; EMBASE; Web of Science; The Cochrane Library; Google Scholar Data przeszukania baz: od listopada do grudnia 2023 r.	Identyfikacja dostępnych dowodów naukowych dotyczących leczenia ran u chorych z epidermolysis bullosa (DEB).	Przegląd objął 23 badania dotyczące skuteczności terapii miejscowych u chorych z EB, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia ran i łagodzenia objawów. W analizowanych publikacjach najczęściej oceniano interwencje z zastosowaniem opatrunków, Oleogelu S-10, alantoiny, diacerein 1% oraz fibroblastów, a także pojawiające się opcje wspomagające odporność chorego, jak kalcypotriol. Zwrócono szczególną uwagę na postęp w obszarze terapii genowych, wskazując B-VEC jako przełomowe podejście terapeutyczne – pierwszą zatwierdzoną miejscową terapię genową, opartą na nieintegrującym wektorze HSV-1, której celem jest przywrócenie ekspresji kolagenu typu VII. Autorzy wskazali potrzebę kontynuacji badań klinicznych z zastosowaniem ujednoliconej metodologii, co umożliwi wiarygodne porównanie wyników oraz ocenę skuteczności i potencjalnych synergii między terapiami miejscowymi a komórkowymi, białkowymi i genowymi.

12.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 28.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		<i>Danescu 2024</i>	<i>Pabón-Carrasco 2024</i>	<i>Wang 2025</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	NIE
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	TAK	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		<i>Danescu 2024</i>	<i>Pabón-Carrasco 2024</i>	<i>Wang 2025</i>
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie ma zastosowania	TAK	Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie ma zastosowania	TAK	Nie ma zastosowania
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	NIE	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK	NIE
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	Nie ma zastosowania	TAK	Nie ma zastosowania
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

12.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

12.10.1. Badanie GEM-3, OLE

GEM-3 (Guide 2022), OLE (Marinkovich 2025)	
METODYKA	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wewnątrzosobnicze, wielośrodkowe, fazy 3, z długookresowym przedłużeniem Numer NCT: NCT04491604 (badanie podstawowe) i NCT04917874 (przedłużenie badania); Badanie GEM-3 obejmowało etap przesiewowy, po którym chorzy byli włączani do 26-tygodniowego okresu leczenia, w trakcie którego raz w tygodniu aplikowano miejscowo produkt leczniczy B-VEC oraz placebo, w sposób wewnątrzosobniczy. W badaniu przedłużonym leczenie kontynuowano w schemacie otwartym przez okres do 112 tygodni (2 lata), oceniając długofalowe bezpieczeństwo i tolerancję preparatu. Opis metody randomizacji: <u>Badanie główne:</u> W badaniu zastosowano randomizowany układ blokowy. U każdego uczestnika wybrano parę dopasowanych zmian skórnych (ran), spełniających kryteria podobieństwa pod względem lokalizacji, wielkości i wyglądu. Jedną ranę z każdej pary losowo przydzielano do leczenia B-VEC, a drugą do PLC. Randomizacja była przeprowadzana w obrębie chorego i umożliwiała kontrolę zmienności wewnątrzosobniczej. <u>Przedłużenie badania:</u> n/d (badanie prowadzone w schemacie otwartym, bez randomizacji ani grup porównawczych). Zaślepienie: <u>Badanie główne:</u> tak, podwójne. <u>Przedłużenie badania:</u> n/d (brak konieczności zaślepienia, gdyż wszyscy chorzy przyjmowali B-VEC). Opis metody zaślepienia: <u>Badanie główne:</u> zastosowano metodę podwójnego zaślepienia. Zaślepieni pozostawali zarówno chorzy (i ich opiekunowie), jak i członkowie zespołu badawczego odpowiedzialni za ocenę punktów końcowych. Informacja dotycząca zastosowanego leczenia ran pierwotnych (B-VEC lub PLC) była utajniona wobec uczestników badania. Za przygotowanie, przechowywanie, wydawanie oraz rozliczanie produktów badanych odpowiadał wyłącznie personel niezaślepiiony (w tym farmaceuta lub upoważniony przedstawiciel oraz monitor), który nie uczestniczył w żadnych innych czynnościach związanych z prowadzeniem badania. Materiały mogące ujawnić przydział terapeutyczny przechowywano w zabezpieczonym miejscu, niedostępnym dla zespołu zaślepionego. <u>Przedłużenie badania:</u> n/d. Przydział chorych do grupy: W badaniu GEM-3 uczestniczyło 31 chorych z dystroficzną postacią epidermolysis bullosa (DEB), w tym 30 z postacią recesywną (RDEB) oraz jeden z postacią dominującą (DDEB). Kwalifikacja chorych prowadzona była w okresie od sierpnia 2020 r. do kwietnia 2021 r. U każdego chorego wybrano jedną parę ran (łącznie 62 zmiany skórne), dopasowanych pod względem wielkości, lokalizacji oraz wyglądu. W obrębie każdej pary zastosowano randomizację w stosunku 1:1 – jedna rana była leczona produktem beremagene geperpavec (B-VEC), a druga placebo. Pięciu chorych wcześniej brało udział w badaniu fazy 1–2, jednak w badaniu GEM-3 interwencja była zastosowana na innych zmianach niż we wcześniejszym etapie. W badaniu przedłużonym (OLE) uczestniczyło łącznie 47 chorych z DEB, w tym 45 z postacią recesywną oraz 2 z postacią dominującą. Spośród nich 24 chorych kontynuowało leczenie po zakończeniu udziału w badaniu GEM-3, natomiast 23 chorych stanowiło nową kohortę, wcześniej nieleczoną produktem B-VEC. Wszyscy chorzy w badaniu przedłużonym otrzymywali lek w otwartym schemacie, bez zastosowania randomizacji. Opis utraty chorych z badania: W badaniu GEM-3 trzech chorych (9,7%) wycofało się przed zakończeniem badania z przyczyn niezwiązanych z leczeniem (utrata kontaktu, przeprowadzka oraz ograniczenia podróży związane z pandemią COVID-19). Wszystkich 31 chorych uwzględniono w populacji ITT oraz w analizie bezpieczeństwa. W badaniu przedłużonym leczenie przerwało łącznie 40 spośród 47 chorych (85,1%). Do najczęstszych przyczyn zakończenia udziału należało zakończenie badania przez sponsora (34 chorych, 72,3%), a także wycofanie zgody (5 chorych, 10,6%) oraz utrata z okresu obserwacji (1 chory, 2,1%). Do przyczyn wycofania zgody	

GEM-3 (Guide 2022), OLE (Marinkovich 2025)

należały: trudności z dojazdem do ośrodka (n=3), konieczność częstszej zmiany opatrunków poza środowiskiem domowym (n=1) oraz konieczność skoncentrowania się na leczeniu nawrotowego raka kolczystokomórkowego (n=1), niezwiązanego z terapią B-VEC. Tylko 7 chorych (14,9%) zakończyło udział w badaniu zgodnie z planem. Udział chorych zakończono najczęściej w związku z dopuszczeniem leku do obrotu i przejściem na leczenie komercyjne.

Skala Jadad (GEM-3): 5/5;

Skala IHE (OLE): 17/20;

Wyniki dla populacji ITT: tak,

- badanie główne: analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich chorych, których poddano randomizacji, analizę bezpieczeństwa dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji lub placebo, N=31;
- przedłużenie badania: populacja leczona, wszyscy chorzy, którzy leczeni w ramach OLE.

Klasyfikacja AOTMiT:

- badanie GEM-3: IIA;
- badanie OLE: IID.

Sponsor: Krystal Biotech;

Liczba ośrodków:

- badanie GEM-3: 3 (Stany Zjednoczone);
- badanie OLE: 5 (Stany Zjednoczone).

Okres obserwacji:

- 26 tygodni – okres leczenia w badaniu głównym;
- do 112 tygodni – okres leczenia w badaniu przedłużonym.

Analiza statystyczna: W badaniu GEM-3 analiza skuteczności i danych wyjściowych została przeprowadzona w populacji ITT, obejmującej wszystkich randomizowanych chorych (N=31). Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek całkowicie wygojonych ran po 6 miesiącach leczenia, natomiast kluczowym drugorzędowym punktem końcowym – całkowite wygojenie ran po 3 miesiącach. Dodatkowymi punktami końcowymi były: zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunku (VAS, FLACC-R), trwałość gojenia (potwierdzona po 2 tygodniach) oraz jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L, Skindex-29 oraz TSQM-9. Do analizy porównawczej pierwotnego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego wykorzystano dokładny test McNemara (dla danych sparowanych), a dla różnicy w zmianie bólu zastosowano analizę kowariancji. Braki danych imputowano metodą łańcucha Markowa Monte Carlo (MCMC), uzyskując 10 kompletnych zbiorów danych.

W badaniu OLE nie przewidziano wcześniej testowania hipotez; zaplanowano wyłącznie analizy opisowe. Analizy przeprowadzono osobno dla chorych kontynuujących leczenie z badania GEM-3 oraz dla chorych wcześniej nieleczonych.

Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.9.;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

GEM-3:

- wiek ≥ 6 miesięcy,
- kliniczne rozpoznanie dystroficznej postaci epidermolysis bullosa (DEB),
- potwierdzenie rozpoznania DEB za pomocą badania genetycznego,
- obecność ran skórnych kwalifikujących się do leczenia zgodnie z protokołem badania (dwie podobne zmiany pod względem wielkości, lokalizacji i wyglądu).

OLE:

- kliniczne rozpoznanie DEB

Kryteria wykluczenia:

GEM-3

- aktualne leczenie immunoterapią, chemioterapią lub innym produktem badanym,
- obecność lub przebyta choroba nowotworowa w miejscu aplikacji (rak płaskonabłonkowy),
- aktywne zakażenie w miejscu aplikacji leku.

OLE:

GEM-3 (Guide 2022), OLE (Marinkovich 2025)					
• brak jednoznacznie określonych kryteriów wykluczenia					
Dane demograficzne					
Parametr		GEM-3	OLE		
			Wszyscy chorzy	Chorzy kontynuujący leczenie z badania fazy 3	Chorzy wcześniej nieleczeni produktem B VEC
Liczba chorych		31	47	24	23
Mężczyźni, n (%)		20 (64,5)	30 (63,8)	18 (75,0)	12 (52,2)
Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	b/d	16,5 (10,7)	16,7 (10,1)	16,3 (11,5)
	Mediana (zakres) [lata]	16,1 (1,0; 44,0)	16,7 (0,5; 45,9)	16,5 (2,0; 35,0)	16.7 (0,5; 45,9)
	≤6 miesięcy	b/d	1 (2,1)	0	1 (4,3)
	>6 miesięcy i ≤3 lat	b/d	4 (8,5)	1 (4,2)	3 (13,0)
	>3 i ≤6 lat	b/d	4 (8,5)	3 (12,5)	1 (4,3)
	>6 i ≤12 lat	b/d	9 (19,1)	5 (20,8)	4 (17,4)
	≤12 lat	10 (32,3)	18 (38,3)	9 (37,5)	9 (39,1)
	>12 i ≤18 lat	9 (29,0)	8 (17,0)	4 (16,7)	4 (17,4)
	>18 lat	12 (38,7)	21 (44,7)	11 (45,8)	10 (43,5)
Rasa, n (%)	Biała	20 (64,5)	32 (68,1)	17 (70,8)	15 (65,2)
	Czarna	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (8,7)
	Azjatycka	6 (19,4)	4 (8,5)	2 (8,3)	2 (8,7)
	Rdzenny Amerykanin lub tubylec z Alaski	5 (16,1)	8 (17,0)	5 (20,8)	3 (13,0)
	Nieznana	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (4,3)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	16 (51,6)	21 (44,7)	13 (54,2)	8 (34,8)
	Inne	15 (48,4)	26 (55,3)	11 (45,8)	15 (65,2)
Genotyp, n (%)	DDEB	1 (3,2)	2 (4,3)	b/d	b/d
	RDEB	30 (96,8)	45 (95,8)	b/d	b/d
Powierzchnia rany pierwotnej poddanej ekspozycji na leczenie w badaniu GEM-3					
Parametr		B-VEC		PLC	
Mediana (zakres) [cm²]		10,6 (2,3; 57,3)		10,4 (2,3; 51,5)	
<20 cm², n (%)		23 (74,2)		22 (71,0)	
20 do <40 cm², n (%)		6 (19,4)		8 (25,8)	
40 do 60 cm², n (%)		2 (6,5)		1 (3,2)	
INTERWENCJA					
Interwencja badana:					

GEM-3 (Guide 2022), OLE (Marinkovich 2025)

GEM-3:

B-VEC to miejscowo stosowany produkt leczniczy składający się z rozmrożonego, kriokonserwowanego preparatu wirusowego B-VEC, zawierającego funkcjonalną kopię genu COL7A1, zmieszanego z żelem pomocniczym Methocel. Preparat był aplikowany wyłącznie na otwarte rany. Dawkowanie wynosiło od 4×10^8 do $1,2 \times 10^9$ jednostek tworzących płytki (PFU) i zależało od wyjściowej wielkości rany, pozostając stałe w trakcie całego badania. Maksymalna tygodniowa dawka była określana na podstawie wieku chorego. Rany oceniano co tydzień – w przypadku ponownego otwarcia rany, aplikację wznawiano; w przypadku jej wygojenia – pomijano. Nadmiar produktu mógł być stosowany na maksymalnie cztery rany dodatkowe, jednak nie były one uwzględnione w formalnej analizie skuteczności.

OLE:

Leczenie prowadzono raz w tygodniu w wyznaczonych obszarach docelowych obejmujących całe ciało. B-VEC podawano w maksymalnym tygodniowym stężeniu 10^9 PFU/ml. Chorzy w wieku ≥ 3 lat otrzymywali 2,0 ml preparatu, natomiast < 3 lat – 1,0 ml. Produkt był наносzony techniką matrycy kroplowej (ok. 1 cm $\times$ 1 cm) na kilka ran w obrębie danego obszaru. Rany w danym obszarze leczono do ich całkowitego zamknięcia, a następnie przechodzono do kolejnego obszaru. Średnia liczba otrzymanych dawek wyniosła 48,6, a mediana 48,0 (zakres: 1–107), przy czym u chorych kontynuujących leczenie średnia liczba dawek wyniosła 62,1 oraz 34,5 u chorych nowo włączonych do badania. Mediana liczby dawek wyniosła odpowiednio 72,5 (zakres: 1–107) i 36,0 (zakres: 3–73).

Interwencja kontrolna (placebo):

GEM-3:

Placebo stanowił żel pomocniczy Methocel zmieszany z fizjologicznym roztworem chlorku sodu, w objętości dopasowanej do objętości produktu B-VEC. Tak jak B-VEC, placebo było aplikowane wyłącznie na otwarte rany raz w tygodniu, zgodnie z tą samą procedurą oceny gojenia i kontynuacji lub przerwania leczenia.

OLE:

Nie stosowano placebo – ze względu na wykazaną skuteczność B-VEC w badaniu GEM-3, badanie OLE przeprowadzono w schemacie otwartym, bez grupy kontrolnej ani randomizacji.

PUNKTY KOŃCOWE

GEM-3:

- I-rzędowy punkt końcowy: całkowite wygojenie rany pierwotnej po 6 miesiącach (tj. w tygodniach 22 i 24 lub tygodniach 24 i 26), zdefiniowane jako całkowite zamknięcie rany wybranej na początku badania (100% reepitelializacja bez sączenia), utrzymane przez co najmniej 2 kolejne tygodnie;
- kluczowy II-rzędowy punkt końcowy: całkowite wygojenie rany pierwotnej po 3 miesiącach (tj. w tygodniach 8 i 10 lub tygodniach 10 i 12);
- pozostałe II-rzędowe punkty końcowe:
 - zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunku od wartości wyjściowej do tygodni 22, 24 i 26;
 - ocena bezpieczeństwa;
 - ocena immunologiczna (przeciwciała przeciw HSV-1 i kolagenowi typu VII);
- eksploracyjne punkty końcowe:
 - jakość życia ogólna i skóra.

OLE:

Zgromadzone dane służyły do opisu długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji leczenia oraz trwałości efektów.

- całkowite wygojenie rany pierwotnej po 3, 6, 9 i 12 miesiącach (zdefiniowane jako 100% reepitelializacja bez obecności wysięku, potwierdzona przez badacza);
- jakość życia (ocena przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz Skindex-29);
- satysfakcja z leczenia (ocena na podstawie kwestionariusza TSQM-9);
- ocena bezpieczeństwa.

12.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 29.
Kryteria Cook

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

Tabela 30.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 31.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 32.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 33.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach “Dobór próby” i “Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*	 (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	 (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	 (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 34.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach “Dobór próby” i “Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	 (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	 (max. **)

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	 (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 35.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiekolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne

Tabela 36.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

12.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 37.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 38.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

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

Tabela 39.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań	Tak, rozdział 3.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdziały 3.6.1. i 12.8.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4., 5., 6., 7., 12.1., 12.2., 12.3. i 12.4.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4., 12.6. i 12.7.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdziały 3.6.2., 12.5.3. i 12.10.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdziały 3.6.2., 12.5.3. i 12.10.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdziały 3.6.2., 12.5.3. i 12.10.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdziały 3.6.2., 12.5.3. i 12.10.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdziały 3.6.2., 12.5.3. i 12.10.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdziały 3.6.2., 12.5.3. i 12.10.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdziały 3.6.2., 12.5.3. i 12.10.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdziały 3.6.2., 12.5.3. i 12.10.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4., 5., 6., 7., 12.1., 12.2., 12.3., 12.4. i 12.5.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 8.

13. Spis tabel

Tabela 1. Schemat PICOS	21
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	31
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	34
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>GEM-3</i> wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	39
Tabela 5. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC względem BSC	45
Tabela 6. Osiągnięcie trwałej odpowiedzi terapeutycznej w trakcie leczenia B-VEC względem BSC	47
Tabela 7. Zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków w trakcie leczenia B-VEC względem BSC	48
Tabela 8. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC	52
Tabela 9. Średnie wyniki w domenach kwestionariusza Skindex-29	57
Tabela 10. Średni wynik kwestionariusza EQ VAS	59
Tabela 11. Średnie wyniki w domenach kwestionariusza TSQM-9	60
Tabela 12. Profil bezpieczeństwa ogółem	62
Tabela 13. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	63
Tabela 14. Częstość występowania przeciwciał przeciw HSV-1 i C7	64
Tabela 15. Profil bezpieczeństwa ogółem	67
Tabela 16. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych u $\geq 5\%$ chorych w badaniu <i>OLE</i>	69

Tabela 17. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Vyjuvek®	75
Tabela 18. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO oraz AEMS u chorych leczonych B-VEC	77
Tabela 19. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia występujące u poszczególnych chorych	93
Tabela 20. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC w porównaniu z BSC...	95
Tabela 21. Osiągnięcie trwałej odpowiedzi terapeutycznej w trakcie leczenia B-VEC w porównaniu z BSC	96
Tabela 22. Zdarzenia niepożądane występujące u poszczególnych chorych w badaniu GEM-1/2	100
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez Pubmed	104
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.....	104
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library.....	104
Tabela 26. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	105
Tabela 27. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	106
Tabela 28. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	108
Tabela 29. Kryteria Cook.....	114
Tabela 30. Skala AMSTAR 2.....	114
Tabela 31. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	115
Tabela 32. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	116
Tabela 33. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	116

Tabela 34. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	117
Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	118
Tabela 36. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	119
Tabela 37. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	120
Tabela 38. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	121
Tabela 39. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	121

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	25
Rysunek 2. Obraz dużej, przewlekłej rany wtórnej przed leczeniem i po leczeniu preparatem B-VEC	46
Rysunek 3. Zmiana wyników w poszczególnych obszarach kwestionariusza EQ-5D-5L (lęk/depresja, mobilność, ból/dyskomfort, samoopieka, codzienne aktywności) względem wartości początkowych u chorych leczonych B-VEC	50
Rysunek 4. Porównanie średnich wyników w trzech domenach kwestionariusza Skindex-29 w punkcie wyjściowym i po zakończeniu terapii u chorych leczonych B-VEC	50
Rysunek 5. Gojenie ran u poszczególnych chorych z RDEB kontynuujących leczenie B-VEC w badaniu OLE.....	53
Rysunek 6. Gojenie ran w trakcie długoterminowego leczenia B-VEC u wybranego chorego z RDEB rozpoczynającego terapię w badaniu OLE.....	54
Rysunek 7. Gojenie ran w trakcie długoterminowego leczenia B-VEC u wybranego chorego z DDEB rozpoczynającego terapię w badaniu OLE.....	55
Rysunek 8. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC po 6 miesiącach terapii względem BSC w podgrupach chorych według płci i wieku.....	89
Rysunek 9. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC po 6 miesiącach terapii względem BSC w podgrupach chorych według rozmiaru rany (analiza <i>post hoc</i>)	90
Rysunek 10. Odsetek chorych z całkowitym zamknięciem rany pierwotnej po 6 miesiącach terapii w zależności od wyjściowego statusu przeciwciał anti-HSV-1*.....	90
Rysunek 11. Odsetek chorych z całkowitym zamknięciem rany pierwotnej po 6 miesiącach terapii w zależności od statusu przeciwciał anti-C7 w momencie zakończenia badania*.....	91

Rysunek 12. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC względem BSC w poszczególnych punktach czasowych	92
Rysunek 13. Średnia procentowa zmiana powierzchni rany względem wartości początkowej w tygodniach 8, 10 i 12 u chorych leczonych B-VEC w porównaniu z BSC	97
Rysunek 14. Analiza uzupełniająca dotycząca redukcji powierzchni rany	97
Rysunek 15. Rany u chorych leczonych B-VEC – w momencie rozpoczęcia i po 3 miesiącach terapii	98
Rysunek 16. Rany u chorych leczonych BSC – w momencie rozpoczęcia i po 3 miesiącach terapii	98

15. Bibliografia

15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>Guide 2022</i>	Guide S.V., Gonzalez M.E., Bağcı I.S., i in., <i>Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa</i> , The New England Journal of Medicine. 2022;387(24):2211–2219
<i>Marinkovich 2025</i>	Marinkovich M.P., Paller A.S., Guide S.V., i in., <i>Long-Term Safety and Tolerability of Beremagene Geperpavec-svdt (B-VEC) in an Open-Label Extension Study of Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa</i> , American Journal of Clinical Dermatology. 2025;26(4):623–635
Opracowania wtórne włączone do analizy	
<i>Danescu 2024</i>	Danescu S., Negrutiu M., Has C., <i>Treatment of Epidermolysis Bullosa and Future Directions: A Review</i> , Dermatology and Therapy. 2024;14:2059–2075
<i>Pabón-Carrasco 2024</i>	Pabón-Carrasco M., Caceres-Matos R., Roche-Campos M., i in., <i>Management of Skin Lesions in Patients with Epidermolysis Bullosa by Topical Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis</i> , Healthcare. 2024;12(2):261
<i>Wang 2025</i>	Wang W.-M., Feng H., Jia Q.-N., Jin H.-Z., <i>Treatment progress of inherited epidermolysis bullosa</i> , Expert Opinion on Biological Therapy. 2025
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
<i>ADRReports 2026</i>	European database of suspected adverse drug reaction reports, https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 29.07.2026 r.)
<i>ChPL Vyjuvek®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyjuvek®
<i>EMA EPAR 2025</i>	EMA, Assessment report, Vyjuvek, 27 February 2025, EMA/98574/2025
<i>EMA RMP 2025</i>	Krystal Biotech Netherlands B.V., <i>EU Risk Management Plan (RMP) for Vyjuvek (beremagene geperpavec [B-VEC])</i> , Wersja 5.0, 27 lutego 2025
<i>AEMS 2026</i>	FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS) Public Dashboard for Drugs and Biologics, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/8eef7d83-7945-4091-b349-e5c41ed49f99/state/analysis , (data dostępu: 29.07.2026 r.)
<i>WHO UMC 2026</i>	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 29.07.2026 r.)

15.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
<i>Gurevich 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 9 chorych	Gurevich I., Agarwal P., Zhang P., i in. <i>In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial</i> . Nature Medicine. 2022;28(4):780–788
<i>Natsuga 2025</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 5 chorych	Natsuga K, Tsuruta D, Takashima S, i in., <i>Efficacy and Safety of the Topical Gene Therapy Beremagene Geperpavec-svdt (B-VEC) in an Open-Label Study of Japanese Subjects With Dystrophic Epidermolysis Bullosa</i> . J Dermatol. 2025;52(10):1494-1502
Badania wtórne			
<i>Andreou 2026</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Andreou S, Sarsam S, Murrell DF. <i>Understanding the efficacy and tolerability of topical therapies for epidermolysis bullosa</i> . Expert Rev Clin Pharmacol. 2026;19(3):269-273

15.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>AOTMiT 2019</i>	Stańczak-Mrozek K., Biłant E., Mućka K., <i>QALY jako miara jakości życia</i> , Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa 2019
<i>APD Vyjuvek®</i>	Analiza problemu decyzyjnego, Vyjuvek® w leczeniu dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2025
<i>Atkinson 2004</i>	Atkinson M.J., Sinha A., Hass S.L., i in., <i>Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease</i> , Health and Quality of Life Outcomes. 2004;2:12
<i>Bardhan 2020</i>	Bardhan A., Bruckner-Tuderman L., Chapple ILC. i in. <i>Epidermolysis bullosa</i> . Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):1–27.
<i>Bharmal 2009</i>	Bharmal M., Payne K., Atkinson M.J., i in., <i>Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications</i> , Health and Quality of Life Outcomes. 2009;7:36
<i>Bruckner 2020</i>	Bruckner AL., Losow M., Wisk J. i in. <i>The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers</i> . Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):1.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Cianfarani 2017	Cianfarani F., Zambruno G., Castiglia D., Odorisio T., <i>Pathomechanisms of Altered Wound Healing in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa</i> , Experimental Dermatology. 2017;187(7):1445–1453
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
DEBRA 2017	Denyer J., Pillay E., Clapham J. <i>Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa</i> . An International Consensus. Wounds International, 2017.
DEBRA 2023	Debra UK, <i>Epidermolysis Bullosa Patient Insights</i> , Synergy Healthcare Research June 2023
Eng 2021	Eng A., Pulavarty A., Carter M., i in. <i>Patient-reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey</i> . Journal of the American Academy of Dermatology. 2021;85(5):1161–1167
FDA 2006	Food and Drug Administration, <i>Guidance for Industry: Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds – Developing Products for Treatment</i> , 2006
Feinstein 2019	Feinstein J.A., Warycha M., Vieira W., i in., <i>Assessment of the Timing of Milestone Clinical Events in Patients With Epidermolysis Bullosa From North America</i> , JAMA Dermatology. 2019;155(2):196–203
Fine 2009	Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M., i in. <i>Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986–2006</i> . Journal of the American Academy of Dermatology. 2009;60(2):203–11
Fine 2010	Fine J.-D., <i>Inherited epidermolysis bullosa</i> , Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010;5:12:1-17
Formularz IHE	Institute of Health Economics (IHE). <i>Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist</i> . Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016. http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about (data dostępu: 17.12.2025 r.)
Fulchand 2021	Fulchand S., Lee M., Willoughby C., i in. <i>Patient-reported outcomes and quality of life in dominant dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey</i> . Pediatric Dermatology. 2021;38(5):1198–1201
Goldschneider 2014	Goldschneider K.R., Good J., Harrop E., i in. <i>Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines</i> . BMC Medicine. 2014;12:178
Has 2020	Has C., Bauer J.W., Bodemer C., i in., <i>Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility</i> , British Journal of Dermatology. 2020;183(4):614–627
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5</i> (updated August 2024). Cochrane, 2024. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 18.12.2025)
Horcajada 2019	Horcajada J.P., Montero M., Oliver A., i in. <i>Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections</i> . Clinical Microbiology Reviews. 2019;32(4):e00031-19
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Levin 2021	Levin M.J., Lucky A.W., McDonald M., i in. <i>Characterization of Wound Microbes in Epidermolysis Bullosa: Results from the Epidermolysis Bullosa Clinical</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>Characterization and Outcomes Database</i> . Pediatric Dermatology. 2021;38(1):119–124
<i>Mellerio 2010</i>	Mellerio J.E. <i>Infection and colonization in epidermolysis bullosa</i> . Dermatologic Clinics. 2010;28(2):267–269
<i>Mellerio 2023</i>	Mellerio J.E., Kiritsi D., Marinkovich M.P. i in., <i>Mapping the burden of severe forms of epidermolysis bullosa - Implications for patient management</i> , JAAD Int. 2023, 11:224-232
<i>Merkel 1997</i>	Merkel S.I., Voepel-Lewis T., Shayevitz J.R. i in., <i>The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children</i> , Pediatr Nurs. 1997, 23(3):293-297
<i>Nystrom 2021</i>	Nyström A., Bruckner-Tuderman L., Kiritsi D. <i>Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Secondary Disease Mechanisms and Disease Modifiers</i> , Frontiers in Genetics. 2021;12:767959
<i>Pfendner 2006</i>	Pfendner E.G., Lucky A.W. <i>Dystrophic Epidermolysis Bullosa</i> . In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., i in., eds. <i>GeneReviews® [Internet]</i> . Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019.
<i>PRISMA</i>	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram , (data dostępu: 8.12.2026 r.)
<i>Robertson 2021</i>	Robertson S.J., Orrin E., Lakhan M.K. i in., <i>Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Epidermolysis Bullosa: a 28-year Retrospective Study</i> . Acta Derm Venereol. 2021, 101(8):adv00523
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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
<i>Salavastru 2013</i>	Salavastru C.M., Sprecher E., Panduru M., i in., <i>Recommended Strategies for Epidermolysis Bullosa Management in Romania</i> , Maedica – a Journal of Clinical Medicine. 2013;8(2):200–205
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017;358:j4008
<i>SmPC Vyjuvek®</i>	Summary of Product Characteristic Vyjuvek®
<i>Tang 2021</i>	Tang J.Y., Marinkovich M.P., Lucas E., i in. <i>A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i> . Orphanet Journal of Rare Diseases. 2021;16(1):175
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
<i>Wytoczne AOTMiT</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016