



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
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 90/111

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

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[REDAKTOWANE]	- Opis problemu zdrowotnego - Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis finansowania w Polsce - Opis komparatorów - Opis interwencji - Opis spodziewanych efektów zdrowotnych i kierunków analiz - Opis niezaspokojonej potrzeby medycznej i obciążenia społeczno-ekonomicznego
[REDAKTOWANE]	- Opis problemu zdrowotnego - Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis finansowania w Polsce - Opis komparatorów - Opis interwencji - Opis spodziewanych efektów zdrowotnych - Opis niezaspokojonej potrzeby medycznej i obciążenia społeczno-ekonomicznego

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	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogeneza	15
3.4. Rozpoznawanie.....	18
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	20
3.5.2. Rokowanie i powikłania	23
3.6. Epidemiologia	26
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	28
3.7.1. Wytoczne kliniczne	28
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	43
3.7.3. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	46
3.7.4. Wnioskowany Program lekowy [REDACTED] [REDACTED]	54
3.7.5. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza	55

4. Interwencja – beremagene geperpavec	64
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania B-VEC.....	68
5. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	72
5.1. Opis komparatorów	74
6. Efekty zdrowotne.....	77
6.1.1. Monitorowanie postępów choroby	78
7. Rodzaj i jakość dowodów	81
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	82
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	84
8. Spis tabel	85
9. Spis rysunków	86
10. Bibliografia.....	87

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical classification</i> – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BNDMR	fr. <i>Banque Nationale de Données Maladies Rares</i> – Francuski Krajowy Rejestr Chorób Rzadkich
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
B-VEC	ang. <i>beremagene geperpavec</i> – miejscowa terapia genowa z funkcjonalnym genem COL7A1
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDA-AMC	ang. <i>Canadian Drug Agency – Advisory Mechanism Committee</i> – Kanadyjska Agencja Leków – Komitet Doradczy (uprzednio CADTH – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
COL17A1	ang. <i>collagen type XVII alpha 1</i> – gen kolagenu typu XVII
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
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych
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
DEJ	ang. <i>dermo-epidermal junction</i> – połączenie skórno-naskórkowe
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia)
EB	łac. <i>Epidermolysis bullosa</i> – pęcherzowe oddzielanie się naskórka
EBS	ang. <i>epidermolysis bullosa simple</i> – zwykła postać pęcherzowego oddzielania się naskórka
EASE	ang. <i>Efficacy and Safety Study of Oleogel-S10 in EB</i> – badanie kliniczne fazy 3 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa Filsuvez®
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D-5L	ang. <i>EuroQol five-dimension five-level questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w pięciu wymiarach, pięciostopniowy
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FERMT-1	ang. <i>FERM domain containing kindlin 1</i> – gen kodujący białko kindlin-1

Skrót	Rozwinięcie
FLACC-R	ang. <i>Face, Legs, Activity, Cry, Consolability – Revised</i> – zmodyfikowana skala oceny bólu u dzieci
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Niemiecka Federalna Komisja Wspólna
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GEM-1/2	ang. <i>Gene Expression Modulation study 1</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
GPP	ang. <i>good practice point</i> – punkt dobrej praktyki klinicznej
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – Francuski Urząd ds. Zdrowia
hCMV	ang. <i>human cytomegalovirus</i> – ludzki cytomegalowirus
HHV	ang. <i>human herpesvirus</i> – ludzki wirus opryszczki
HSV-1	ang. <i>herpes simplex virus type 1</i> – wirus opryszczki pospolitej typu 1
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IAM	ang. <i>immunofluorescence antigen mapping</i> – immunofluorescencyjne znakowanie przeciwciał
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IL-6	ang. <i>interleukin 6</i> – interleukina 6
ITGA3	ang. <i>integrin subunit alpha 3</i> – podjednostka integryny $\alpha 3$
ITGA6	ang. <i>integrin subunit alpha 6</i> – podjednostka integryny $\alpha 6\beta 4$
ITGB4	ang. <i>integrin subunit beta 4</i> – podjednostka integryny $\beta 4$
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja według zamiaru leczenia
JEB	ang. <i>junctional epidermolysis bullosa</i> – postać graniczna pęcherzowego oddzielania się naskórka
KEB	ang. <i>Kindler epidermolysis bullosa</i> – postać pęcherzowego oddzielania się naskórka typu Kindlera
KIND1	ang. <i>Kindlerin Domain-containing protein 1 gene</i> – gen kodujący białko kindlina-1
KRT14	keratyna 14
KRT5	keratyna 5
LAMA3	ang. <i>laminin subunit alpha 3</i> – podjednostka lamininy 332
LAMB3	ang. <i>laminin subunit beta 3</i> – podjednostka lamininy 332
LAMC2	ang. <i>laminin subunit gamma 2</i> – podjednostka lamininy 332
mRNA	ang. <i>messenger RNA</i> – matrycowy kwas rybonukleinowy
MZ	Minister Zdrowia
NaCl	ang. <i>sodium chloride</i> – chlorek sodu
NaOCl	ang. <i>sodium hypochlorite</i> – podchloryn sodu
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Opieki (Wielka Brytania)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NPWT	ang. <i>negative pressure wound therapy</i> – terapia podciśnieniowa
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Australijski Komitet Doradczy ds. Korzyści z Leków

Skrót	Rozwinięcie
PBI	ang. <i>patient benefit index</i> – wskaźnik korzyści chorych
PFU	ang. <i>plaque-forming unit</i> – jednostka tworząca łysinkę
PGD	ang. <i>Preimplantation Genetic Diagnosis</i> – diagnostyka przedimplantacyjna
PHMB	ang. <i>polyhexamethylene biguanide</i> – poliheksanidyna biguanidu
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design</i> – schemat PICOS (Populacja, Interwencja, Komparator, Wyniki, Typ badania)
PLC	placebo
PNQ	ang. <i>patient needs questionnaire</i> - kwestionariusz potrzeb chorego
PTC	ang. <i>premature termination codon</i> – przedwczesny kodon stop
PTLR	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran
PVP-I	ang. <i>povidone-iodine</i> – powidon jodu
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RDEB	ang. <i>recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i> – postać dystroficzna pęcherzowego oddzielania się naskórka o recesywnym charakterze dziedziczenia
SCC	ang. <i>squamous-cell carcinoma</i> – rak kolczystokomórkowy skóry
SMARs	ang. <i>silicone medical adhesive removers</i> – silikonowe środki do usuwania kleju medycznego
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
STA	ang. <i>Single Technology Appraisal</i> – ocena jednej technologii
TEM	ang. <i>transmission electron microscope</i> – transmisyjna mikroskopia elektronowa
TGF-β	ang. <i>transforming growth factor beta</i> – transformujący czynnik wzrostu beta
TGFβR1	ang. <i>transforming growth factor beta receptor 1</i> – receptor transformującego czynnika wzrostu beta 1
TLC	ang. <i>technology lipidocolloid</i> – technologia lipidokoloidowa
TLC-NOSF	ang. <i>technology lipidocolloid – nano-oligosaccharide factor</i> – technologia lipidokoloidowa zawierająca cząsteczki nanooligosacharydów
TSP1	trombospondyna 1
UV	ang. <i>ultraviolet radiation</i> – promieniowanie ultrafioletowe
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna analogowa skala
WES	ang. <i>whole exome sequencing</i> – sekwencjonowanie całego egzomu
WGS	ang. <i>whole genome sequencing</i> – sekwencjonowanie całego genomu
ZIN	nid. <i>Zorginstituut Nederland</i> – Niderlandzki Instytut Ochrony Zdrowia

Streszczenie

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

POPULACJA

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego 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 skórno-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.

W przypadku chorych z recesywną dystroficzną postacią EB (RDEB) niedobór kolagenu typu VII prowadzi do znacznego osłabienia struktury skóry, czego konsekwencją są głębokie rany, bliznowacenie, włóknienie, przykurcze i pseudosyndaktylia. Chorzy mogą doświadczać poważnych powikłań pozaskórnych, a przewlekłe stany zapalne i nadmierna aktywacja szlaku TGF- β znacznie zwiększają ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka, w szczególności jego postać recesywna, stanowi ciężką, przewlekłą i postępującą chorobę genetyczną, której przebieg wiąże się z długotrwałe występującymi 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.

W omawianej populacji docelowej jako niezaspokojoną potrzebę leczniczą uznaje się:

- brak skutecznej terapii przyczynowej modyfikującej przebieg DEB;
- brak trwałego gojenia ran i zapobiegania ich nawrotom;
- postępujący charakter choroby z wysokim ryzykiem powikłań, w tym nowotworowych;
- trudny do opanowania ból i świąd;

- istotne pogorszenie jakości życia chorych i ich opiekunów;
- wysokie obciążenie ekonomiczne i społeczne;
- brak skutecznych, długotrwale działających opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce.

Produkt leczniczy Vyjuvek® (beremagene geperpavec) to pierwsza i jedyna miejscowa terapia genowa zatwierdzona do leczenia ran u chorych z DEB z mutacjami w genie *COL7A1*.

Działa przyczynowo, dostarczając funkcjonalną kopię genu kodującego kolagen typu VII bezpośrednio do komórek skóry, co umożliwia odbudowę włókien kotwiczących i przywrócenie integralności połączenia skórno-naskórkowego, prowadząc do trwałego zamykania ran oraz zahamowania cyklu ich nawrotów. W randomizowanym badaniu fazy 3 (*GEM-3*) wykazano ponad trzykrotnie wyższy odsetek całkowitego zagojenia ran w porównaniu z BSC (67,4% vs. 21,6%; $p < 0,005$), a także istotną redukcję bólu i poprawę jakości życia.

Skuteczność terapii potwierdzono zarówno w analizach klinicznych, jak i histologicznych, co sprawia, że produkt leczniczy Vyjuvek® stanowi przełomowe rozwiązanie terapeutyczne dla tej szczególnie obciążonej populacji.

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 zakotwiczących, 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.

Maksymalna tygodniowa dawka wynosi 1 ml (2×10^9 jednostek tworzących łysinkę – PFU) u dzieci < 3 lat oraz 2 ml (4×10^9 PFU) u dzieci ≥ 3 lat, młodzieży i dorosłych. Podanie może odbywać się zarówno w placówkach medycznych, jak i w domu – przez przeszkolony personel lub opiekuna, z zachowaniem odpowiednich środków ochrony.

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 w Polsce, jak również 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.

EFEKTY ZDROWOTNE

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

KIERUNKI ANALIZ

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji. W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie te z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

1. Cel analizy

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

Celem APD dla leku Vyjuvek® (B-VEC, beremagene geperpavec) stosowanego w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Vyjuvek® jest wskazany do stosowania w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB) z mutacją lub mutacjami w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia [ChPL Vyjuvek®].

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Vyjuvek®.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Vyjuvek® (B-VEC) w ramach Programu Lekowego, co pozwoli na systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu Lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Skóra stanowi wysoce adaptacyjny, wielofunkcyjny narząd, który chroni organizm przed codziennymi zagrożeniami chemicznymi, fizycznymi i promieniowaniem UV. Pełni wiele istotnych funkcji pozwalających na utrzymanie homeostazy wewnątrz organizmu, jak regulowanie temperatury, odbieranie bodźców zewnętrznych i ochrona przed utratą wody. Skóra pełni zasadniczą rolę jako bariera ochronna organizmu przed czynnikami zakaźnymi oraz urazami mechanicznymi. U osób zdrowych, w przypadku uszkodzenia, skóra dysponuje wysoce rozwiniętymi mechanizmami naprawczymi, które umożliwiają szybkie i skuteczne gojenie. U osób chorujących na pęcherzowe oddzielanie się naskórka (EB, łac. *Epidermolysis bullosa*)¹ ta funkcja jest poważnie zaburzona – nawet niewielki uraz prowadzi do bolesnych pęcherzy, ran i owrzodzeń błon śluzowych oraz skóry. Przewlekłe rany, trudności w gojeniu oraz ryzyko zakażeń znacząco obniżają jakość życia chorych, a opieka nad ranami wymaga stałego, intensywnego wsparcia medycznego i opiekuńczego [Bardhan 2020, Wilkinson 2020].

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka jest grupą uwarunkowanych genetycznie, rzadkich i nieuleczalnych chorób skóry (genodermatoz). Choroby te są wynikiem mutacji genów,

¹ Kod wg klasyfikacji ICD-10: Q81

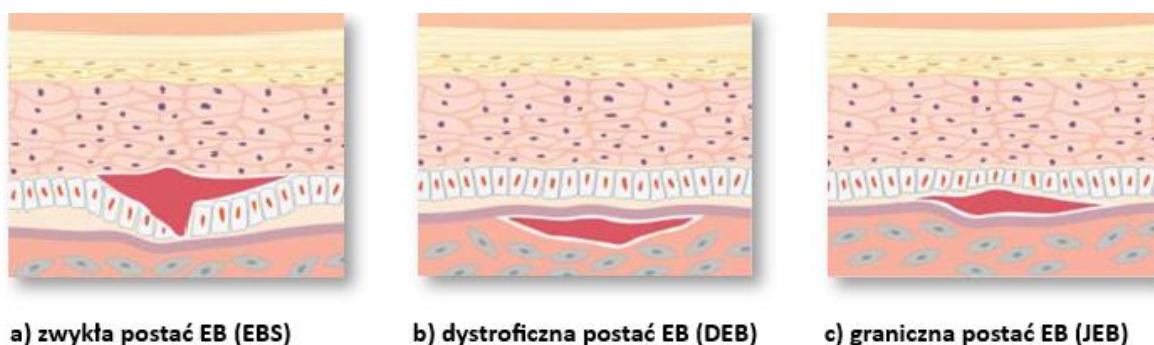
kodujących cząsteczki adhezyjne lub inne białka strukturalne warunkujące połączenie skórno-naskórkowe (DEJ, ang. *dermo-epidermal junction*) [Baardman 2021, Harvey 2022, MP 2017].

Wyróżnia się trzy główne² typy EB, różniące się lokalizacją rozdzielania warstw skóry oraz rodzajem mutacji genetycznej. Każdy typ jest powiązany z odmiennym mechanizmem patogenetycznym, determinującym miejsce rozwarstwienia w obrębie skóry:

- **zwykła postać EB** (EBS, ang. *epidermolysis bullosa simple*) – oddzielenie tkanek (powstawanie pęcherzy) zachodzi w obrębie naskórka, głównie na poziomie keratynocytów warstwy podstawnej, które ulegają dezintegracji pod wpływem urazu, prowadząc do stosunkowo powierzchownych pęcherzy i nadżerek; stanowi ok. 70% zachorowań;
- **dystroficzna postać EB** (DEB, ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*) – pęcherze powstają poniżej warstwy gęstej błony podstawnej, w górnej warstwie skóry właściwej, w wyniku niedoboru kolagenowych włókien kotwiczących stabilizujących połączenie *lamina densa* ze skórą właściwą; stanowi ok. 25% zachorowań;
- **graniczna postać EB** (JEB, ang. *junctional epidermolysis bullosa*) – oddzielenie występuje w obrębie błony podstawnej naskórka (strefa połączenia naskórka ze skórą właściwą), głównie w warstwie jasnej, na skutek nieprawidłowości w strukturze hemidesmosomów i filamentów kotwiczących, które stanowią kompleksy przyczepowe przecinające błonę podstawną; stanowi ok. 5% zachorowań [Harvey 2022, Khanna 2024].

Rysunek 1.

Schemat przedstawiający zlokalizowanie poszczególnych typów EB



Źródło: Has 2020

² Czwartą, choć bardzo rzadką postacią jest EB typu Kindlera (KEB), która charakteryzuje się rozwarstwieniem skóry na różnych poziomach i jest spowodowana mutacjami w genie KINd1 (znanym również jako FERMT-1), kodującym białko kindlin-1.

W ramach trzech głównych typów EB wyróżnia się liczne podtypy kliniczne. Najnowsza, opublikowana w 2020 roku klasyfikacja uwzględnia łącznie 34 odrębne podtypy: 14 przypisanych do EBS, 9 do JEB i 11 do DEB. Kryteriami różnicującymi są m.in.: lokalizacja defektu w strukturze skóry, fenotyp (obejmujący m.in. rozległość i lokalizację zmian pęcherzowych oraz obecność objawów skórnych i pozaskórnych), sposób dziedziczenia, poziom ekspresji nieprawidłowego białka oraz rodzaj mutacji genetycznej [Bardhan 2020, Mariath 2020]. Cechą wspólną wszystkich podtypów EB jest nadmierna kruchość skóry i błon śluzowych, objawiająca się powstawaniem pęcherzy – objaw ten występuje u większości chorych przez całe życie [Bardhan 2020, Harvey 2022]. Zgodnie z najnowszą klasyfikacją zaburzeń kruchości skóry, EB jest chorobą związaną z mutacjami w 17 różnych genach. Co istotne, wiele z tych genów nie koduje bezpośrednio białek strukturalnych, lecz odpowiada za procesy enzymatyczne, transport wewnątrzkomórkowy i inne mechanizmy kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania skóry jako bariery ochronnej przed czynnikami zewnętrznymi [Harvey 2022].

Dystroficzną postać pęcherzowego oddzielania się naskórka według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD) klasyfikuje się do grupy ICD-10: Q81.2 [Klasyfikacja ICD].

3.3. Etiologia i patogeneza

Trzy główne typy EB są definiowane przez unikalne mutacje genetyczne, które decydują o poziomie rozdzielenia warstw skóry. Rozdzielenie następuje na różnych poziomach skóry, w zależności od podtypu EB:

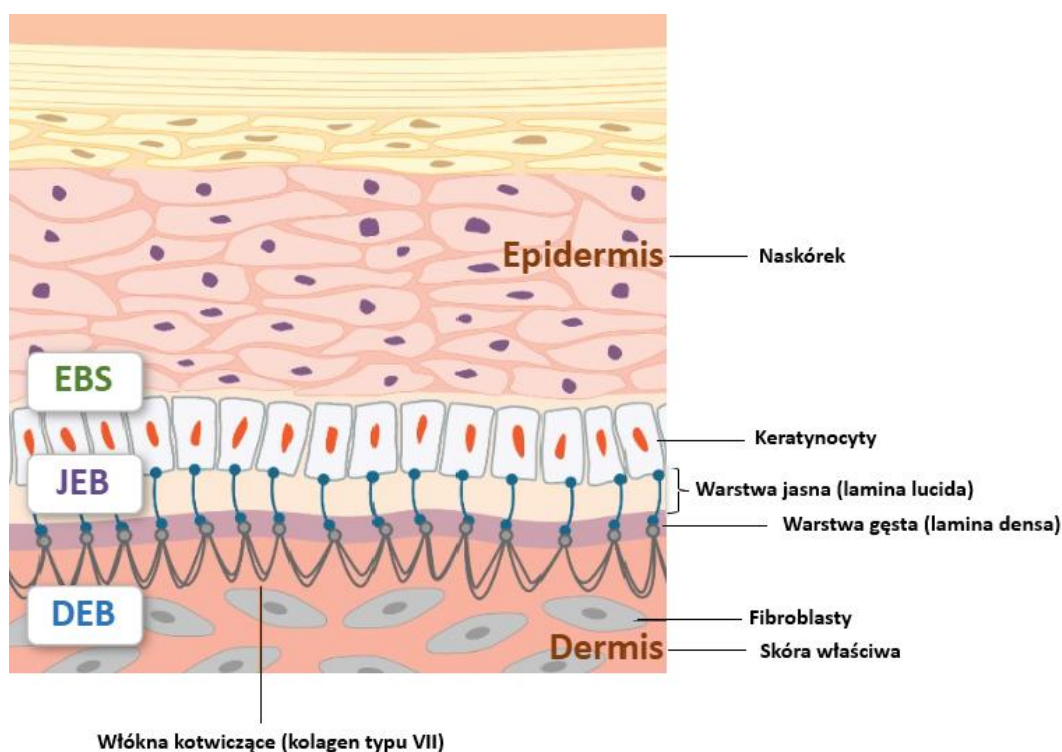
- EBS – naskórek; warunkowana głównie przez mutacje w genach kodujących keratynę *KRT5* lub *KRT14*, które tworzą filamenty pośrednie w keratynocytach warstwy podstawnej naskórka. Mutacje te prowadzą do zaburzenia organizacji cytoszkieletu keratynowego, zwiększonej podatności komórek na uszkodzenia mechaniczne i cytolizy w warstwie podstawnej. EBS może być również wynikiem mutacji w genach odpowiedzialnych m.in. za stabilność cytoszkieletu, adhezję komórkową oraz regulację ekspresji keratyn;
- JEB – błona podstawna (warstwa jasna – *lamina lucida*); uwarunkowana mutacjami białelicznymi w genach kodujących białka strukturalne odpowiedzialne za zakotwiczenie keratynocytów podstawnych do błony podstawnej: kolagen typu XVII (*COL17A1*), laminina 332 (*LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*), integryna $\alpha 6\beta 4$ (*ITGA6*, *ITGB4*)

oraz integryna $\alpha 3$ (*ITGA3*); zaburzenia tych białek upośledzają adhezję komórka–macierz, prowadząc do rozdzielania w obrębie *lamina lucida* i zwiększonej kruchości skóry i błon śluzowych; we wszystkich postaciach występują także defekty szkliva zębów;

- DEB – skóra właściwa (pod warstwą gęstą – *sublamina densa*); wynika z mutacji w genie *COL7A1*, prowadzących do nieprawidłowej struktury lub braku kolagenu typu VII – głównego składnika włókien kotwiczących. Zaburzenia te powodują głębokie oddzielenie naskórka od skóry właściwej, skutkując pęcherzami, bliznowaceniem, tworzeniem się milii i włóknieniem. Postać recesywna (RDEB) jest zwykle cięższa niż dominująca (DDEB), często prowadząc do powikłań skórnych i pozaskórnych, przy czym ciężkość choroby zależy m.in. od rodzaju mutacji (np. mutacje kodonów przedwczesnego zakończenia (PTC, tzw. mutacje nonsensowne) – skutkują brakiem kolagenu VII i ciężkim przebiegiem) [Bardhan 2020].

Rysunek 2.

Schemat warstw skóry z zaznaczeniem lokalizacji zmian w EBS, JEB i DEB



Źródło: Has 2020

Dystroficzna postać EB (DEB)

DEB może być dziedziczona w sposób dominujący lub recesywny. Postać recesywna ma cięższy przebieg kliniczny niż postać dominująca (DDEB), jednak między tymi postaciami

występuje znaczne nakładanie się fenotypowe. Wszystkie podtypy DEB, zarówno dominujące, jak i recesywne, są wynikiem mutacji w genie *COL7A1*, kodującym kolagen typu VII – główny składnik włókien kotwiczących (ang. *anchoring fibrils*) na granicy skórno-naskórkowej. Główne podtypy DEB obejmują:

- zlokalizowaną DDEB;
- pośrednią DDEB;
- pośrednią RDEB;
- ciężką RDEB [Has 2020].

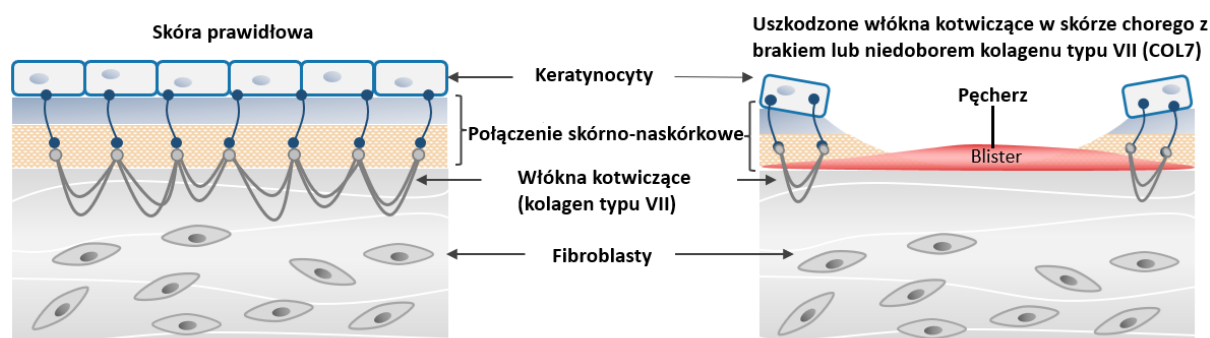
Włókna kotwiczące, których głównym składnikiem jest kolagen typu VII (kodowany przez gen *COL7A1*), są strukturami o pasmowatym przebiegu wychodzącymi prostopadle z *lamina densa* błony podstawnej i oplatają włókna kolagenu w warstwie brodawkowatej skóry właściwej. Tworzą one stabilne zakotwiczenie naskórka w skórze właściwej. W DEB włókna te są nieobecne (w ciężkiej postaci RDEB) lub znacznie zredukowane. Kolagen typu VII pełni kluczową rolę w integralności skóry, pośrednicząc w wiązaniu struktur błony podstawnej (np. lamininy 332) z macierzą pozakomórkową skóry właściwej. Głębokie przewlekłe zapalenie, bliznowacenie i włóknienie obecne w DEB prowadzą do powstawania przykurczów oraz pseudosyndaktylii, znacząco pogarszając przebieg choroby i jakość życia chorych [Bardhan 2020]. W recesywnych postaciach DEB mutacje *COL7A1* zazwyczaj prowadzą do powstania PTC, co skutkuje przyspieszoną degradacją matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) i znacznym obniżeniem lub całkowitym brakiem syntezy kolagenu typu VII w skórze i błonach śluzowych. Mutacje *COL7A1*, które nie powodują powstawania PTC, skutkują zwykle łagodniejszym przebiegiem choroby. Przykładem są substytucje glicyny w obrębie domen kolagenowych, które mogą zakłócać tworzenie potrójnej helisy kolagenu typu VII, prowadząc do nieprawidłowej struktury, ale łagodniejszego fenotypu klinicznego niż w przypadku całkowitego braku funkcjonalnego kolagenu typu VII. Substytucje glicyny są często spotykane w dominującej postaci DEB, ale mogą również występować w postaci recesywnej. Inne mutacje *COL7A1* powodują upośledzenie sekrecji kolagenu typu VII, co prowadzi do jego wewnątrzkomórkowej akumulacji. Nieprawidłowo sfałdowane monomery kolagenu typu VII mogą być wykorzystywane do budowy niefunkcjonalnych włókien kotwiczących, które są podatne na degradację proteolityczną i łatwo ulegają uszkodzeniom mechanicznym [Bardhan 2020].

W RDEB niedobór kolagenu typu VII prowadzi nie tylko do mechanicznej kruchości skóry, lecz także do nadmiernej aktywacji szlaku transformując czynnika wzrostu beta (TGF- β) – cytokiny

regulującej procesy zapalne, włóknienie i gojenie – poprzez zwiększoną dostępność trombospondyny 1 (TSP1). Skutkuje to nasilonym włóknieniem, bliznowaceniem oraz tworzeniem przykurczów. Przewlekła aktywacja tego szlaku sprzyja również rozwojowi środowiska nowotworowego, co może tłumaczyć wysoką częstość i agresywność raka kolczystokomórkowego (SCC) u chorych z RDEB [Atanasova 2019].

Poniżej przedstawiono schemat ilustrujący wpływ niedoboru kolagenu typu VII na integralność połączenia skórno-naskórkowego w DEB.

Rysunek 3.
Wpływ niedoboru kolagenu typu VII na integralność połączenia skórno-naskórkowego w DEB



Źródło: Cianfarani 2017

3.4. Rozpoznawanie

Pierwsze objawy EB zazwyczaj pojawiają się przy urodzeniu lub we wczesnym dzieciństwie i obejmują pęcherze, kruchość skóry oraz ubytki naskórka. Nasilenie objawów zależy od podtypu choroby, a postawienie trafnego rozpoznania może być trudne – nawet dla doświadczonych dermatologów – szczególnie w przypadku braku rodzinnego wywiadu chorobowego. Uogólnione pęcherze mogą występować zarówno w EBS, jak i dystroficznej postaci EB, a ich obecność nie zawsze wskazuje na przewlekły przebieg.

Z kolei ciężkie postaci EB granicznej mogą początkowo objawiać się niewielkimi zmianami, które nasilają się z czasem. U niemowląt i dzieci objawy najczęściej występują w miejscach narażonych na ucisk, np. dłoniach, kolanach, pośladkach i okolicach pieluszkowych. U chorych z łagodną lub miejscową postacią choroby pierwsze objawy mogą pojawić się dopiero w późniejszym wieku. Badanie fizykalne może ujawnić cechy fenotypowe sugerujące określony podtyp EB, ale wymaga uzupełnienia badaniami specjalistycznymi [Bardhan 2020].

Klasyfikacja EB opiera się na analizie kolejnych poziomów informacji: sposobu dziedziczenia, fenotypu klinicznego, wyników mikroskopii elektronowej i immunohistochemii, typu białka, genu oraz rodzaju mutacji. Taki system umożliwia diagnostykę również w warunkach ograniczonego dostępu do badań molekularnych [Bardhan 2020].

Proces diagnostyczny rozpoczyna się od zebrania wywiadu, oceny objawów i badania fizykalnego, a następnie wdrożenia testów wykluczających inne dermatozy. Podstawą są techniki specjalistyczne, takie jak:

- transmisyjna mikroskopia elektronowa (TEM) – umożliwia ocenę poziomu rozdzielania w skórze oraz struktur takich jak filanty, desmosomy, hemidesmosomy i włókna kotwiczące;
- mapowanie antygenowe (IAM) – wykorzystuje przeciwciała swoiste dla białek adhezyjnych, umożliwiając ocenę ich lokalizacji, intensywności barwienia i przybliżonej ilości [Bardhan 2020].

Potwierdzenie genetyczne opiera się na analizie mutacji w genach związanych z EB, ukierunkowanych wynikami biopsji. Postęp w technologii sekwencjonowania umożliwił rozwój szybkich i bardziej dostępnych testów genetycznych, w tym paneli EB-specyficznych, a także sekwencjonowania całego egzomu (WES) lub genomu (WGS). Badania te umożliwiają:

- potwierdzenie rozpoznania,
- ustalenie trybu dziedziczenia,
- udzielenie poradnictwa genetycznego,
- wykrycie mutacji *de novo*, mozaicyzmu germinalnego lub izodysomii rodzicielskiej [Bardhan 2020].

Dokładne rozpoznanie genetyczne ma szczególne znaczenie w różnicowaniu postaci lokalizowanych DEB (zarówno dominujących, jak i recesywnych), które mogą być klinicznie podobne. Analiza kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) pozwala również postawić rozpoznanie w przypadkach, gdzie TEM nie wykazuje wyraźnych nieprawidłowości [Bardhan 2020].

Diagnostyka prenatalna, możliwa dzięki wcześniejszej identyfikacji mutacji, obejmuje głównie biopsję kosmówki (10.–12. tydzień ciąży) lub rzadziej amniopunkcję, wypierając starszą i bardziej inwazyjną biopsję skóry płodu. Diagnostyka przedimplantacyjna (PGD) pozwala na

badanie genetyczne komórek jajowych lub zarodków przed ciążą i dotyczy zapłodnień in vitro u par z wysokim ryzykiem EB [Bardhan 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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 głównie skóry, ale pęcherze mogą występować również na błonach śluzowych. Ponad 79% chorych z DEB zgłasza, że co najmniej 10% ich ciała pokryte jest ranami. U około 70% chorych na recesywną postać, rany obejmują ponad 30% powierzchni ciała. Uogólnione pęcherze często występują już przy urodzeniu. Proces gojenia się ran wiąże się z powstawaniem miliów, zanikowym bliznowaceniem oraz dystrofią paznokci [Bardhan 2020, Bruckner 2020, Fine 2010]. Osoby z DEB doświadczają szerokiego zakresu objawów, przy czym 99% z nich ma objawy skórne i pęcherzowe, którym towarzyszy ból oraz świąd skóry, a 90% zmaga się z zaburzonym gojeniem ran [DEBRA 2023].

W przypadku zajęcia błon śluzowych może dojść do zrośnięcia języka z dnem jamy ustnej (ankyloglosja), zmniejszenia jamy ustnej (mikrostomia), a także powstawania nadżerek i blizn w przełyku, co prowadzi do trudności w przełykaniu (dysfagii) na skutek jego zwężenia [Bardhan 2020, Has 2020, Fine 2010, Pfendner 2006].

Rany u chorych z DEB mogą mieć charakter nawracający lub przewlekły. Rany nawracające są zazwyczaj małe lub średniej wielkości (poniżej 7,5 cm średnicy), goją się w 21% przypadków w czasie tygodnia i w 75% w czasie 1–3 tygodni, ale mają tendencję do ponownego pęknięcia. Natomiast rany przewlekłe są większe (średnio 66,3 cm² w porównaniu do 44,7 cm²), bardziej bolesne (średnio 4,31 vs. 3,59 w 10-punktowej skali bólu) i często pozostają otwarte przez 12 tygodni lub dłużej – czasem nigdy nie gojąc się [Eng 2021, Tang 2021]

Wydłużony czas gojenia i przewlekłość ran powodują naruszenie integralności skóry. Choć część ran może się ostatecznie zagoić, wiele z nich szybko otwiera się na nowo. Przewlekłe rany prowadzą do powstania stanu hipermetabolicznego – organizm zużywa więcej energii na utrzymanie stałej temperatury ciała, przy czym dodatkowo dochodzi do utraty składników

odżywczych i niedokrwistości, co jeszcze pogarsza stan chorego [Mellerio 2023, Eng 2021, Tang 2021].

U chorych z RDEB ból i świąd oceniane są jako silniejsze niż w innych postaciach EB – zarówno przez samych chorych, jak i przez opiekunów. Powtarzające się rany i przewlekłe dolegliwości stanowią zatem jeden z kluczowych elementów obciążenia chorobowego w DEB, które charakteryzuje się rozdzieleniem skóry tuż poniżej *lamina densa*, w najbardziej powierzchownej części skóry właściwej. W ujęciu ultrastrukturalnym odpowiada to poziomowi włókien kotwiczących, co odzwierciedla leżącą u podstaw choroby patologię molekularną związaną z mutacjami w genie kodującym główny składnik tych struktur – kolagen typu VII. [Has 2020]

Do objawów zlokalizowanej postaci DDEB należą pęcherze występujące głównie w okolicach akralnych oraz nad wypukłościami kostnymi, takimi jak łokcie i kolana, które następnie goją się z bliznowaceniem i mogą współwystępować z miliami (torbielami naskórkowymi) (a). U chorych powszechna jest także dystrofia lub utrata paznokci (a, b) oraz występuje prążkowana hiperkeratoza dłoni i palców, która może prowadzić do przykurczy zgięciowych (c). Poniżej przedstawiono zdjęcia obrazujące opisane objawy kliniczne zlokalizowanej postaci DDEB [Has 2020].

Rysunek 4.
Objawy kliniczne zlokalizowanej postaci DDEB



Źródło: Has 2020

W przypadku ciężkiej recesywnej odmiany DEB do objawów należy rozległa kruchość skóry i owrzodzenia u noworodków (a); rozległe pęcherze i rany prowadzące do bliznowacenia i przykurczów stawowych (b); utrata dalszych paliczków, zrośnięcie palców i przykurcze zgięciowe nasilające się wraz z wiekiem (c); rak płaskonabłonkowy skóry występujący często, szczególnie w okolicach akralnych i na kończynach dolnych (d); pęcherze i owrzodzenia w jamie ustnej z wygładzonym, pozbawionym brodawek językiem oraz postępujące bliznowacenie błony śluzowej jamy ustnej prowadzące do mikro stomii, zaniku bruzd i stłoczenia zębów (e); wywinięcie powieki (ektropion) i tworzenie błon (pannus) (f). Poniższe zdjęcia ukazują charakterystyczne zmiany skórne występujące u chorych na ciężką postać RDEB [Has 2020].

Rysunek 5.
Objawy kliniczne odmiany ciężkiej RDEB



Źródło: Has 2020

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Dystroficzne postacie pęcherzowego oddzielania się naskórka wiążą się z licznymi powikłaniami, które znacząco wpływają na codzienne funkcjonowanie chorych oraz obniżają jakość i długość ich życia. Choroba ma charakter postępujący i systemowy, a jej przebieg zależy od postaci, nasilenia objawów oraz dostępu do specjalistycznej opieki [Bruckner 2020].

Zakres i częstość powikłań opisano m.in. w badaniu przeprowadzonym wśród chorych z EB i ich opiekunów. W dystroficznych postaciach EB – zarówno dominującej, jak i recesywnej –

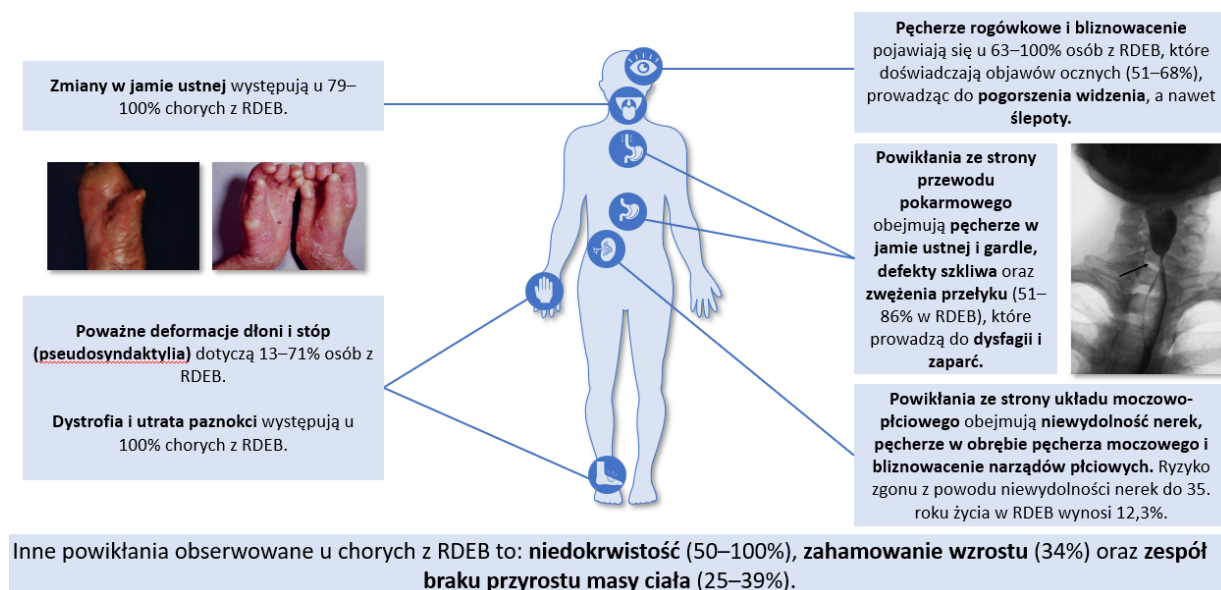
chorzy zgłaszali szerokie spektrum powikłań, z których wiele występuje bardzo często. W obu grupach najczęstsze są: zmiany w obrębie paznokci, zmiany w jamie ustnej, przykurcze i deformacje kończyn, anemia, zaparcia oraz zwężenia przełyku. Często występują także trudności stomatologiczne, refluks żołądkowo-przełykowy, problemy ze skórą głowy i włosami, a także zaburzenia odżywiania [Bruckner 2020].

Rzadsze, choć nadal istotne, są takie powikłania jak depresja wymagająca leczenia, zaburzenia oddychania, opóźnienie dojrzewania, osteoporoza i złamania kości, rak skóry, problemy nerkowe oraz nieprawidłowości układu moczowo-płciowego. Warto również zaznaczyć, że w recesywnej postaci dystroficznej EB część chorych zgłaszała utratę słuchu – objaw niewystępujący w pozostałych analizowanych podtypach [Bruckner 2020].

U chorych z dystroficzną postacią EB rokowanie jest istotnie pogarszane 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. Świąd i drapanie dodatkowo utrudniają gojenie ran, a przewlekłe nadżerki mogą prowadzić do uogólnionego stanu zapalnego [DEBRA 2017, Cianfarani 2017, Fine 2010, Mallerio 2010, Nystrom 2021].

Wśród powikłań śmiertelnych wymienia się m.in. kolonizację bakteryjną, która może prowadzić do sepsy, będącej częstą przyczyną zgonu, zwłaszcza w RDEB. Do śmiertelnych powikłań należy także przewlekła niewydolność nerek, z powodu której umiera ok. 12% chorych, rozstrzeniową kardiomiopatia, będąca przyczyną 30% zgonów oraz przerzuty nowotworowe, które występują nawet u 87% chorych z ciężką postacią DEB i są przyczyną zgonu przed 45. rokiem życia. U chorych z mniej zaawansowaną postacią choroby SCC rozwija się u 47% osób przed 65. rokiem życia, natomiast w ciężkiej postaci u 90% przed 55. rokiem życia. Ryzyko zgonu wzrasta wraz z ciężkością choroby, a oczekiwana długość życia w RDEB może wynosić od okresu niemowlęcego do około 30 lat. Całkowity 5-letni wskaźnik przeżycia u chorych z ciężką postacią RDEB i SCC wynosi mniej niż 5% [Mallerio 2020, Fine 2010, Fine 2009, Baardman 2021, Cleveland 2022, South 2023].

Rysunek 6. Powikłania i częstość ich występowania u chorych na RDEB



Źródło: Tang 2021, Fine 2010, Fine 2004

Niektóre typy EB, w tym recesywna postać DEB, charakteryzują się ze znacznie zwiększonym ryzykiem rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry, wiążącego się z długotrwałym i wymagającym procesem gojenia się ran. SCC, będący konsekwencją powikłań u chorych z EB, jest zazwyczaj bardziej agresywny, niezależnie od konwencjonalnej klasyfikacji [Bardhan 2020].

Zwiększona częstość występowania i agresywny przebieg raka kolczystokomórkowego w recesywnej postaci DEB mogą być związane z pronowotworowym mikrośrodowiskiem, na którego rozwój wpływa nadmierna aktywacja szlaku TGFβ. W warunkach fizjologicznych czynnik ten jest kontrolowany przez kolagen typu VII. Jego niedobór prowadzi do zwiększenia ilości TSP1 – aktywatora TGFβ – w macierzy zewnątrzkomórkowej, co dodatkowo nasila aktywację tego szlaku. W konsekwencji dochodzi do uwolnienia liganda, aktywacji receptora TGFβ (TGFβR1), przekazania sygnału do wnętrza komórki oraz transkrypcji genów docelowych. Częstość i agresywny przebieg SCC w przebiegu DEB mogą być bezpośrednią konsekwencją niedoboru kolagenu typu VII (COL7) [Atanasova 2019, Bardhan 2020, Guerra 2017].

Wobec braku możliwości leczenia przyczynowego EB, dotychczasowe strategie terapeutyczne koncentrowały się głównie na łagodzeniu objawów i zapobieganiu powikłaniom. Jednak w ostatnich latach pojawiła się nadzieja na skuteczniejsze i trwalsze leczenie dzięki

rozwojowi terapii genowych, których celem jest bezpośrednia korekta defektów molekularnych leżących u podstaw choroby [Bardhan 2020].

3.6. Epidemiologia

Dystroficzna postać pęcherzowego oddzielania się naskórka to bardzo rzadka choroba o zgłaszanej częstości występowania sięgającej do około 12 przypadków na milion osób. Dane epidemiologiczne różnią się jednak znacznie w zależności od kraju. Zgłaszana częstość występowania DEB wynosi od 3,3 przypadków na milion mieszkańców w Stanach Zjednoczonych (2002) do 12,2 przypadków na milion w Niemczech. Różnice te mogą wynikać z odmiennych metodologii stosowanych w badaniach epidemiologicznych oraz zróżnicowanej jakości tych badań. Dodatkowo w wielu krajach brak jest wiarygodnych danych, co może być związane z rzadkością występowania DEB oraz ograniczonymi zasobami – w tym brakiem krajowych rejestrów – uniemożliwiającymi skuteczne monitorowanie przypadków [Fine 2016, Has 2023].

W Polsce, zgodnie z danymi z 2023 roku na pęcherzowe oddzielanie się naskórka choruje 100 osób, z czego 70 chorych to dzieci i młodzież. Roczna liczba nowych zachorowań w Polsce w przypadku RDEB szacowana jest na 1/50 000 żywych urodzeń [Raport AOTMiT 2023].

Na podstawie danych z niemieckiego krajowego rejestru chorych z EB, dystroficzną postać choroby rozpoznano u 578 osób, co stanowiło drugą najczęściej diagnozowaną postać EB po EBS. Wśród chorych z DEB najliczniejsze były przypadki postaci recesywnej (RDEB) – 48,4% oraz dominującej (DDEB) – 40,3%. Najczęściej występującymi podtypami były: zlokalizowana DDEB (24,7%), ciężka RDEB (24,2%) i pośrednia RDEB (23,2%). Szacowana zapadalność na DEB w Niemczech wyniosła 15,58 na milion żywych urodzeń, a częstość występowania – 12,16 na milion mieszkańców. DEB była również drugą po JEB postacią EB o najwyższej śmiertelności – odnotowano ją u 15,9% chorych z dostępnością danych o stanie życia. W przypadku ciężkiej postaci DEB mediana wieku zgonu wyniosła 23,8 roku, przy czym odnotowany wiek zgonu mieścił się w przedziale od 2,6 do 51,9 lat [Has 2023].

W innych krajach europejskich dane dotyczące częstości występowania DEB również wykazują znaczną zmienność. Przykładowo, w Holandii na podstawie ogólnokrajowych danych epidemiologicznych oszacowano zapadalność na dystroficzne EB na poziomie 14,1 na milion żywych urodzeń oraz częstość punktową wynoszącą 8,3 na milion mieszkańców. Spośród 161 chorych z rozpoznanym DEB (w 103 rodzinach), dominująca postać choroby

występowała u 108 osób (54 rodziny, 67,1%), natomiast postać recesywna (RDEB) – u 53 osób (49 rodzin, 32,9%). W tej ostatniej grupie 35,8% chorych wykazywało mutacje homozygotyczne, a zdecydowana większość z nich (94,7%) pochodziła z rodzin, w których występowało pokrewieństwo. W 7,5% przypadków nie udało się ustalić genotypu [Baardman 2021].

W oparciu o 15-letnią obserwację danych z Francuskiego Krajowego Rejestru Chorób Rzadkich (BNDMR), oszacowano, że częstość występowania EB we Francji wynosi 12,7 przypadków na milion osób, z czego najczęściej diagnozowanym typem była postać dystroficzna – 6,2 przypadków na milion, co kontrastuje z innymi krajami, w których dominuje EBS. Wynik ten może wynikać z faktu, że łagodniejsze przypadki EBS były rzadziej kierowane do ośrodków specjalistycznych. W Wielkiej Brytanii zapadalność na DEB oszacowano na 26,1 przypadku na milion żywych urodzeń, natomiast częstość występowania tej postaci choroby w populacji ogólnej wynosi 10,7 na milion mieszkańców, co może odzwierciedlać wysoką śmiertelność oraz ograniczoną długość przeżycia u chorych z cięższymi postaciami DEB. [Bodemer 2022, Petrof 2022].

W analizie danych z rejestru francuskiego wykazano również, że chorzy z DEB wymagają częstszych wizyt specjalistycznych niż osoby z innymi typami EB. W populacji dorosłych średni odstęp między wizytami w tej grupie wynosił 5,5 miesiąca, podczas gdy w innych typach choroby mieścił się w przedziale od 11 do 14 miesięcy. W populacji dzieci średnia mediana odstępów pomiędzy wizytami wynosiła ≤ 8 miesięcy niezależnie od podtypu choroby, co wskazuje na duże potrzeby opieki już od najmłodszych lat [Bodemer 2022].

Tabela 1.
Wskaźnik zapadalności i chorobowości na DEB w Polsce (dane z 2023 r.)

Parametr	Wskaźnik
Kod ICD-10: Q81.2 DEB – dystroficzna postać EB	
Chorobowość	ok. 0,26/100 000 osób [Raport AOTMiT 2023]
Kod ICD-10: Q81.2 RDEB – recesywna dystroficzna postać EB	
Zapadalność	ok. 2/100 000 żywych urodzeń [Raport AOTMiT 2023]

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

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje dotyczące zalecanego sposobu postępowania w leczeniu ran w przebiegu DEB przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane na zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce. Przedstawiono także analizę sposobu finansowania poszczególnych leków wskazanych jako zalecane.

Dodatkowo, w rozdziale 3.7.5, przedstawiono opis dotyczący niezaspokojonej potrzeby leczniczej.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych z EB.

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
DEBRA 2017	2017 [DEBRA 2017]	Zalecenia dotyczące pielęgnacji skóry i ran w pęcherzowym oddzielaniu się naskórka
PTLR 2020/ PTLR 2023	2020, 2023 [PTLR 2020 PTLR 2023]	Zalecenia dotyczące miejscowego postępowania w ranach niezakażonych, zagrożonych zakażeniem oraz zakażonych
ERN 2021	2021 [ERN 2021]	Leczenie ran w pęcherzowym oddzielaniu się naskórka
Saad 2024	2024 [Saad 2024]	Noworodkowe pęcherzowe oddzielanie się naskórka: wytyczne praktyki klinicznej

³ PTLR – Polskie Towarzystwo Leczenia Ran; ERN – ang. *European Reference Network for Rare and Undiagnosed Skin Diseases* – Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich i Niezdiagnozowanych Chorób Skóry

Zalecane podejście do leczenia chorych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (EB) powinno mieć charakter kompleksowy i opierać się na opiece sprawowanej przez doświadczony, wielospecjalistyczny zespół terapeutyczny posiadający doświadczenie w pracy z osobami dotkniętymi tą chorobą. Kluczową rolę w tym modelu przypisuje się samym chorym oraz ich opiekunom – to ich zaangażowanie i współudział w podejmowaniu decyzji terapeutycznych w dużej mierze warunkują skuteczność leczenia i poprawę jakości życia [DEBRA 2017].

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi konieczne jest podjęcie działań mających na celu systematyczną ocenę skóry i ran. Postępowanie terapeutyczne powinno być indywidualizowane w zależności od typu EB oraz właściwości konkretnej rany, z uwzględnieniem profilaktyki zakażeń i minimalizacji ryzyka urazów [DEBRA 2017].

Podstawowym elementem terapii ran w EB jest stosowanie opatrunków atraumatycznych, których zadaniem jest ochrona skóry przed uszkodzeniami i ograniczenie powstawania nowych pęcherzy. W przypadku wystąpienia zakażenia zalecane jest odpowiednie leczenie miejscowe [DEBRA 2017].

Wytyczne *Saad 2024* dotyczą postępowania z ranami u noworodków z EB. Obejmują zalecenia dotyczące stosowania opatrunków atraumatycznych, unikania tarcia, kontroli zakażeń oraz monitorowania objawów sepsy. Szczególną uwagę zwrócono na rotacyjne stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych, zasadność antybiotykoterapii oraz aktywne włączanie rodziców w proces leczenia i edukacji [Saad 2024].

Postępowanie z ranami u chorych z EB opiera się na ogólnych zasadach leczenia ran rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Leczenia Ran. Rany klasyfikowane są jako: niezakażone, zagrożone zakażeniem oraz zakażone. W zależności od tej oceny podejmowane są odpowiednie działania terapeutyczne. Rany niezakażone należy oczyszczać preparatami zawierającymi surfaktant i regularnie monitorować ich stan. W celu zapobiegania zakażeniom stosuje się opatrunki ochronne. W przypadku zakażeń konieczne jest wdrożenie leczenia antyseptycznego i stosowanie opatrunków ze składnikami przeciwdrobnoustrojowymi, a przy cięższym przebiegu zakażenia – również antybiotykoterapii ogólnej [PTLR 2020, PTLR 2023].

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

- T (ang. *tissue debridement*) – ocena stanu i oczyszczenie rany;
- I (ang. *infection and inflammation control*) – monitorowanie zakażenia i rozwoju procesu zapalnego;
- M (ang. *moisture balance*) – utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności rany;
- E (ang. *edges, epidermization stimulation*) – ochrona brzegów rany i stymulacja naskórkowania [PTLR 2020, PTLR 2023].

Celem oczyszczania rany jest zapewnienie jej odpowiedniego, wolnego od zanieczyszczeń środowiska, co często osiąga się poprzez chirurgiczne opracowanie tkanek. Kontrola zakażeń polega na ograniczaniu namnażania się drobnoustrojów przy użyciu środków antyseptycznych – stosowanych zarówno w ich profilaktyce, jak i leczeniu. Utrzymanie właściwego poziomu wilgotności w obrębie rany wspomagają opatrunki hydrożelowe lub terapia podciśnieniowa (NPWT), co pozwala na kontrolę wysięku i zapobiega maceracji tkanek, zmniejsza dolegliwości bólowe oraz wspiera równowagę enzymatyczną. Odpowiednie postępowanie z brzegami rany sprzyja szybszemu procesowi naskórkowania i pozwala na usunięcie pozostałych zanieczyszczeń [PTLR 2023].

Dodatkowo istotnym aspektem leczenia EB jest ograniczenie nasilonego świądu, który prowadzi do drapania i dalszych uszkodzeń skóry, a także zapewnienie odpowiedniego wsparcia żywieniowego – w tym żywienia dojelitowego, jeśli stan chorego tego wymaga [DEBRA 2017].

W aktualnych wytycznych klinicznych nie uwzględniono jeszcze terapii genowej Vyjuvek®, ponieważ jej dopuszczenie do obrotu nastąpiło w dniu 23 kwietnia 2025 r. Vyjuvek® to innowacyjna terapia genowa oparta na wektorze w postaci niezdolnego do replikacji wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1), która dostarcza funkcjonalne kopie genu *COL7A1* bezpośrednio do rany, co stanowi przełom w leczeniu dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka i daje nadzieję na skuteczniejsze i trwalsze efekty terapeutyczne. [EMA EPAR 2025, ChPL Vyjuvek].

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

Tabela 2.
Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia ran w EB

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
Saad 2024	Ogólne zalecenia dla opatrywania ran	Należy wprowadzić strategię leczenia ran u noworodków z EB [↑↑]. Stosowanie silikonowych środków do usuwania przylepców medycznych (SMARs) w celu bezpiecznego usunięcia taśm i materiałów opatrunkowych przylepionych do skóry [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Używanie cienkich, nieprzylepnych warstw kontaktowych na rany, szczególnie na małych, wyniosłościach kostnych noworodków, dla lepszego kontaktu złożyskiem rany [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Zabezpieczanie warstwy kontaktowej cienką pianką (np. Mepilex Lite) i mocowanie jej opaską gazową lub opatrunkiem rurowym [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Podgrzewanie roztworu do przemywania ran, aby zmniejszyć ból podczas oczyszczania [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Oczyszczanie chirurgiczne po konsultacji dermatologicznej z uwzględnieniem podtypu EB i poziomu bólu; w pierwszej kolejności zalecane są metody enzymatyczne i autolityczne [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Stopniowe zwiększanie udziału rodziców w codziennej pielęgnacji ran, uwzględniając ich stres emocjonalny i rekonwalescencję po porodzie [↑, niska jakość dowodów]. Należy stosować profilaktykę w celu ograniczenia tarcia podczas opieki nad ranami noworodka [↑↑]. Opatrywanie ran kolejno po każdej kończynie. Należy owinać noworodka, aby unieruchomić pozostałe kończyny – zmniejsza to ruchomość i ryzyko nowych urazów, a także ogranicza ból wywołany tarcie odsłoniętych ran [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Zamiast taśmy, do mocowania opatrunków lub urządzeń stosuj bandaże rurowe (np. Tubifast) lub bandaże gazowe [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Pęcherze na skórze głowy: w przypadku zwiększonej ruchliwości noworodka, należy stosować środki natłuszczające lub piankową podkładkę oraz unikać golenia włosów, aby zredukować ryzyko długoterminowych uszkodzeń [↑, niska jakość dowodów]. Stosowanie emolientów na opatrunki może zmniejszyć siły ścinające przy ich zdejmowaniu [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Należy włączyć rodziców w edukację i postępowanie w przypadku wystąpienia pęcherzy [↑↑]. Należy zaangażować rodziców w leczenie i edukację dotyczącą postępowania z pęcherzami wspólnie z wykwalifikowaną pielęgniarką EB lub dermatologiem, aby przygotować ich do wypisu ze szpitala [↑↑, niska jakość dowodów]. Aby zmniejszyć ból i rozmiar pęcherzy, należy je nakłuć i opróżnić tak szybko, jak to możliwe. Przy każdej zmianie pieluszki należy ocenić, czy nie pojawiły się nowe pęcherze. [↑↑, wysoka jakość dowodów].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	Preparaty do przemywania ran	Zawsze należy włączyć dermatologa w planowanie leczenia ran i rotację preparatów do oczyszczania ran odpowiednich dla noworodków [↑↑, niska jakość dowodów]. Stosowanie roztworów antyseptycznych w przypadku dodatnich wyników posiewów ran, które nie wykazują objawów zakażenia [↑↑, niska jakość dowodów]. Stosowanie roztworów antyseptycznych w połączeniu z antybiotykoterapią ogólnoustrojową, w sytuacji gdy rana wykazuje cechy szerzącego się zakażenia lub obecności zakażenia ogólnoustrojowego [↑↑, niska jakość dowodów]. Diagnostyka w kierunku gronkowca złocistego i drożdżaków, aby odróżnić zmiany w jamie ustnej związane z EB od bólu przy karmieniu i zakażenia grzybiczego [GPP, bardzo niska jakość dowodów]. Miód medyczny może być stosowany u noworodków, z uwzględnieniem powierzchni rany i poziomu bólu [↑↑, bardzo niska jakość dowodów]. Nie zaleca się stosowania rozcieńczonego wybielacza lub octu u noworodków. Roztwory do oczyszczania, takie jak rozcieńczony ocet (do leczenia zakażeń <i>Pseudomonas</i>) lub rozcieńczony wybielacz (do leczenia zakażeń <i>Staphylococcus</i>), są przeznaczone dla starszych niemowląt i dzieci. Zaleca się rozważenie miejscowego, celowanego stosowania nasiąkniętych opatrunków zamiast pełnej kąpieli zanurzeniowej, aby uniknąć reakcji alergicznych i podrażnienia skóry. [↓↓, bardzo niska jakość dowodów]. Opatrunki zawierające srebro generalnie nie są zalecane u noworodków ze względu na potencjalną toksyczność wynikającą z dużego stosunku powierzchni ran do całkowitej powierzchni ciała. Niektóre badania wskazują, że zastosowanie ich na niewielkim obszarze i przez krótki czas może zmniejszyć ryzyko wchłaniania oraz potrzebę stosowania antybiotyków ogólnoustrojowych. Stosowanie srebra nie jest zalecane jako leczenie pierwszego rzutu zakażeń u noworodków [↓↓, niska jakość dowodów].
	Antybiotyki	Należy dobierać antybiotyki na podstawie wyników posiewów oraz objawów ran u noworodków z EB w celu ograniczenia ryzyka oporności [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Antybiotyki nie są zawsze konieczne w przypadku bezobjawowych ran u bezobjawowego noworodka z dodatnim wynikiem posiewu bakteryjnego. W pierwszej kolejności należy stosować środki przeciwdrobnoustrojowe [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Należy ograniczać stosowanie miejscowych antybiotyków i stosować je rotacyjnie, aby zapobiec rozwojowi oporności drobnoustrojów [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Antybiotyki doustne należy stosować w przypadku objawowych ran, jeśli nie występują objawy ogólnoustrojowe. Należy uwzględnić ryzyko urazu związanego z wkłuciem dożylnym [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Antybiotyki dożylne należy stosować u noworodków w stanie ogólnym ciężkim w celu zmniejszenia ryzyka sepsy i zapewnienia szybkiej reakcji terapeutycznej [↑↑, wysoka jakość dowodów].

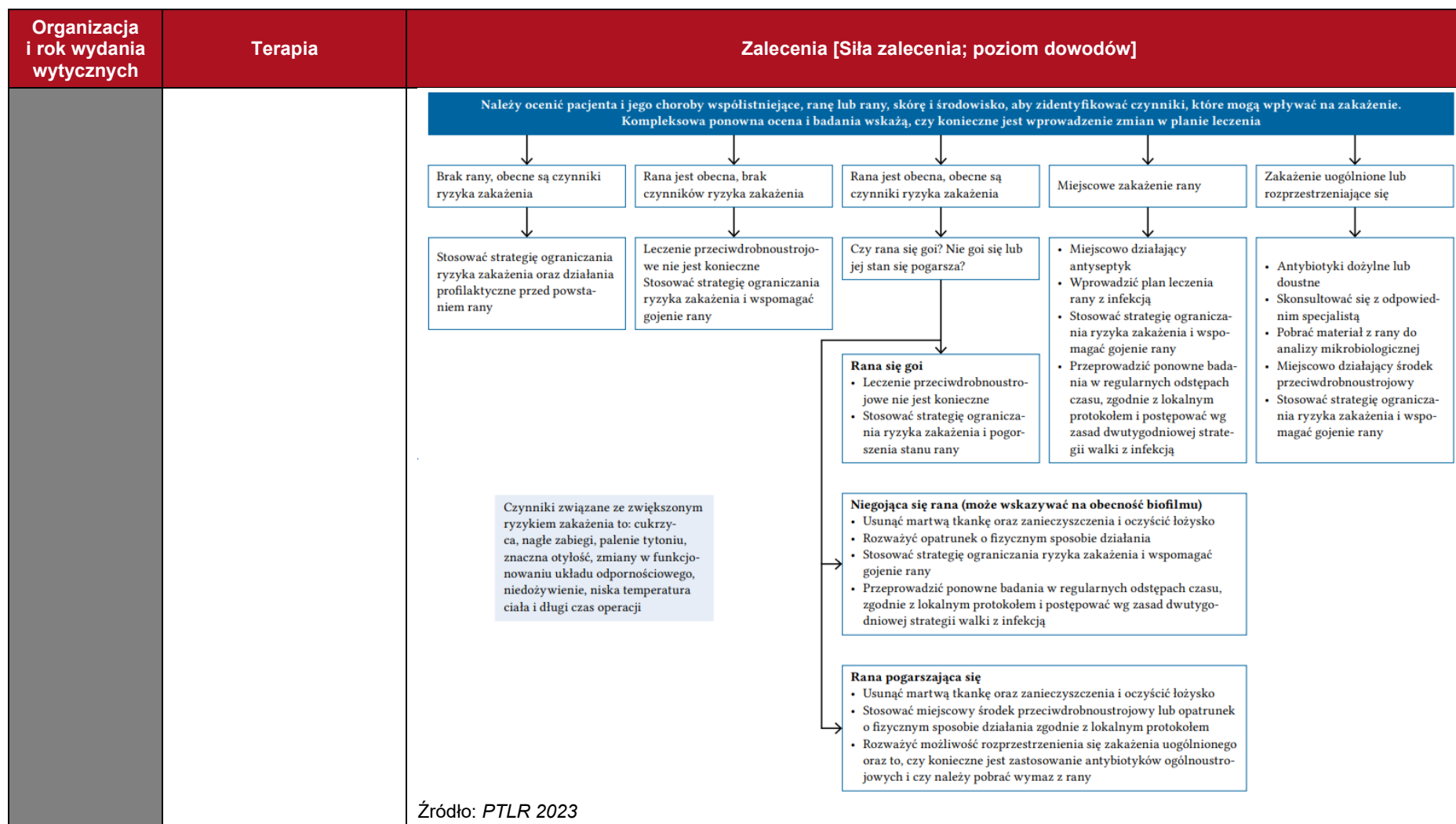
Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
DEBRA 2017	Monitorowanie pod kątem objawów sepsy	Sepsa noworodkowa powinna być traktowana jako wymagający pilnej interwencji ze względu na ryzyko szybkiego pogorszenia stanu klinicznego, szczególnie w ciężkich podtypach EB, takich jak uogólniona ciężka postać EBS oraz postać graniczna [↑, umiarkowana jakość dowodów]. Należy monitorować stan ran, poziom bólu, apetyt, gorączkę oraz senność w celu wczesnego wykrycia pogorszenia. U ogólnie ciężko chorych noworodków konieczne jest zastosowanie ciągłego monitorowania parametrów życiowych [↑↑, wysoka jakość dowodów]. Należy szybko reagować na objawy sepsy u noworodków z EB, szczególnie w ciężkich postaciach, takich jak podejrzenie JEB z brakiem lamininy 332 [↑, bardzo niska jakość dowodów].
	Ogólne zalecenia dla opatrywania ran	W ciężkich przypadkach EB proces gojenia ran może być utrudniony przez czynniki takie jak niedożywienie, anemia, świąd oraz ból, które wymagają odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Zaleca się stosowanie opatrunków atraumatycznych w celu ograniczenia dalszego powstawania pęcherzy, uszkodzeń skóry oraz łożyska rany. Podczas usuwania przylegających opatrunków lub odzieży zaleca się wykorzystanie silikonowych preparatów do usuwania kleju medycznego. Nienaruszone pęcherze powinny być zdrenowane i zabezpieczone odpowiednim opatrunkiem [4D].
	Miękki silikonowy opatrunek	Pomimo braku formalnej oceny produktu, jest on powszechnie wykorzystywany i akceptowany w leczeniu EB [4D].
	Polimerowy opatrunek	Dostępne dane dotyczą ograniczonej liczby chorych i dowodów ze studium przypadku [3D].
	Miód	Pojedyncze studium przypadku, w którym odnotowano całkowite wygojenie się opornej rany, niereagującej na wcześniejsze interwencje [3D].
	Kąpiele solankowe zmniejszające ból	Zalecenie oparte na opinii eksperckiej z 2010 r. oraz retrospektywnym badaniu obserwacyjnym z 2015 r., w którym u 21 chorych wykazano znaczne zmniejszenie bólu oraz pewną redukcję innych objawów związanych z raną [2+C/√].
	Lipidowo-koloidowy opatrunek	W badaniu obejmującym 20 chorych z różnymi postaciami EB zgłoszono poprawę w zakresie gojenia ran oraz jakości życia [3D].
	Opatrunki biologiczne, w tym alloprzeszczepy ze zwłok, błona owodniowa, żel z płytek krwi pępowinowej, alloprzeszczepy hodowanych keratynocytów, substytut skóry kolagenu typu 1,	Wiele interwencji obejmowało niewielką liczbę chorych lub było pojedynczymi studiami przypadków, z wyjątkiem niektórych badań dotyczących zastosowania sztucznej skóry, które obejmowały większą liczbę chorych. We wszystkich zgłoszono zmniejszenie objawów związanych z raną i/lub poprawę gojenia. W jednym z badań, dotyczących hodowanych alloprzeszczepów keratynocytów odnotowano jedynie niewielką korzyść kliniczną [2+/3C/D].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	niebiologiczne substytuty skóry*	
	Żel keratynowy	W badaniu, w którym uczestniczyło 10 chorych z różnymi postaciami uogólnionego EB, u 6 z nich zaobserwowano przyspieszone gojenie, u 2 brak skuteczności, a u pozostałych 2 wystąpiło nasilenie świądu. W kolejnym badaniu wykazano poprawę gojenia u jednego chorego. Obszary leczone, w których stwierdzono przyspieszenie regeneracji, uznawano za bardziej odporne na urazy [3D].
	Ogólnoustrojowy czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)*	W badaniu pilotażowym z udziałem 7 chorych z DEB u wszystkich wykazano redukcję wielkości rany oraz zmniejszenie częstości powstawania pęcherzy/erozji [2+C].
	Ablacyjny zabieg z użyciem lasera frakcyjnego, metoda <i>resurfacing</i> *	W pojedynczym studium przypadku przewlekła rana uległa niemal całkowitemu wygojeniu w czasie 8 tygodni terapii [3D].
	Ogólnoustrojowy trimetoprim	W prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo (PLC) badaniu naprzemiennym, obejmującym 7 chorych z RDEB z 42 ranami, u 6 chorych zaobserwowano ponad 50% zmniejszenie powierzchni rany przewlekłej. W grupie kontrolnej 2 z 7 chorych wykazało podobny wynik. Należy jednak zaznaczyć, że ograniczeniem badania była niewielka liczba uczestników [2+C].
	Fiółek goryczki*	Możliwe stosowanie u chorych z odmianą <i>non-Herlitz</i> granicznej postaci EB. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu pilotażowym z udziałem 5 chorych z odmianą <i>Dowlinga-Meary</i> EBS, odnotowano redukcję powstawania pęcherzy. Ograniczeniem jest mała liczba uczestników badania [2+D].
	Przeszczepianie skóry metodą <i>punch grafting</i> *	Możliwe stosowanie u chorych z odmianą <i>non-Herlitz</i> granicznej postaci EB. W retrospektywnej analizie 4 chorych z 23 zmianami owrzodzeniowymi uzyskano całkowite wygojenie w 16 zmianach, w 7 – poprawę, przy czym 2 z tych zmian nawróciły po 3 miesiącach [3D].
	Doustny 3-galusan epigallokatechiny_	W badaniu randomizowanym, krzyżowym, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowanym PLC, u 16 chorych z RDEB odnotowano poprawę gojenia i zmniejszenie liczby pęcherzy, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej [3D].
	Talidomid	W badaniu z udziałem 2 chorych z RDEB wykazano zmniejszenie świądu oraz poprawę gojenia ran [3D].
	Kolagen rybi	W ograniczonym studium przypadku wykazano korzystny wpływ na proces gojenia [3D].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
PTLR 2020/ PTLR 2023	Oczyszczanie chirurgiczne / mechaniczne	Procedura chirurgicznego oczyszczenia rany polega na usuwaniu martwicy i redukcji biofilmu, często jest stosowana w przypadku bakteryjnego zakażenia rany. Wiąże się jednak z ryzykiem zwiększonego krwawienia oraz bólem. Do mechanicznego oczyszczania rany coraz częściej stosuje się gąbki poliuretanowe oraz lawaseptyki zawierające surfaktant, a także opatrunki monofilamentowe. Takie oczyszczanie jest mniej bolesne niż zabieg chirurgiczny.
	Nekrektomia enzymatyczna	Nekrektomię enzymatyczną stosuje się wraz z chirurgicznym oczyszczaniem rany w wybranych przypadkach. Do jej przeprowadzenia wykorzystuje się preparaty zawierające enzymy proteolityczne, np. kolagenazę w celu upłynnienia tkanek martwiczych. Substancji enzymatycznych nie wolno stosować z opatrunkami zawierającymi metale lub detergenty, które hamują działanie enzymów. Metoda zalecana zwłaszcza w przypadku małych, głębokich ran oparzeniowych leczonych w warunkach ambulatoryjnych, jednakże kosztowna. Dodatkowo można ją stosować jedynie na ograniczoną powierzchnię.
	Larwoterapia	Larwy <i>Lucilia sericata</i> wydzielają enzymy rozpuszczające tkanki martwicze i powodujące usunięcie mikroorganizmów. Zaletą jest wysoka selektywność terapii do uszkodzonych tkanek. Larwoterapia może być stosowana razem z opatrunkami antyseptycznymi.
	Ultradźwięki	Ultradźwięki o niskiej częstotliwości pozwalają na oczyszczenie włókniaka oraz redukcję biofilmu w dnie rany. Są zalecaną alternatywą dla chirurgicznego oczyszczania ran i larwoterapii.
	Lawaseptyki	Lawaseptyki to preparaty stosowane w celu oczyszczania ran. Zalicza się do nich sól fizjologiczną oraz roztwór Ringera, jednak sól fizjologiczna prawdopodobnie powoduje wzrost proliferacji komórek mezotelialnych, zaburzenia układu fibrynolizy oraz spadek aktywności interleukiny-6 (IL-6), a tym samym wpływa niekorzystnie na regenerację tkanek. Lawaseptyki stosowane są do wypłukiwania rany, a także do zwilżania opatrunku. Zaleca się, aby w składzie lawaseptyku znajdował się surfaktant, który umożliwia destabilizację biofilmu. Najczęściej stosowane surfaktanty to betaina, etyloheksylogliceryna (oxadermol) i poloksamer. Lawaseptyk nie powinien wpływać negatywnie na proces gojenia i charakteryzować się niską cytotoksycznością, nie powinien także wchodzić w interakcje z substancjami zawartymi w opatrunkach oraz powodować dolegliwości bólowych podczas aplikacji. Lawaseptyk powinien charakteryzować się przedłużonym działaniem oraz nie powinien rozkładać się po wpływie pH rany. Najczęściej stosuje się preparaty, które zawierają dodatek substancji przeciwdrobnoustrojowej: dichlorowodorek oktenidyny, poliheksanidyna, podchloryny. Obecnie w lawaseptyce ran przewlekłych preferowanymi preparatami są 0,05% roztwory oktenidyny + etyloheksylogliceryna (oxadermol) lub poliheksanid w połączeniu z betainą, płynem Ringera lub poloksamerem oraz podchloryny (które nie zawierają surfaktantów).
	NPWT	NPWT stosuje się w połączeniu ze środkami przeciwdrobnoustrojowymi. NPWT pobudza proces gojenia ran. Dopuszczalne jest stosowanie wielu substancji, zarówno lawaseptyków, jak i antyseptyków (m.in. 0,9% NaCl, oktenidyny, oliheksanidyny, roztworów zawierających kwas octowy bądź podchloryn).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
		W przypadku antyseptyków zawierających oktenidynę należy uwzględnić ryzyko wystąpienia martwicy aseptycznej w razie zbyt długiego kontaktu z tkanką. Ważne jest, aby czas wprowadzania oktenidyny (<i>dwell time</i>) wynosił maksymalnie 3 min. Zaleca się, aby leczenie prowadzić 4–8 dni przy 2 cyklach NPWT dziennie. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących czasu trwania zabiegu oraz jego częstotliwości, co zapewnia bezpieczeństwo i skuteczność leczenia.
	Antyseptyki	Antyseptyki stosuje się w profilaktyce zakażeń oraz zapobieganiu ich nawrotom, a także w leczeniu ran zakażonych. Leki odkażające powinny charakteryzować się szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego oraz niską cytotoksycznością. Antyseptyki stosuje się często w połączeniu ze specjalistycznymi opatrunkami zawierającymi substancje przeciwdrobnoustrojowe. Takie skojarzenie stosuje się w przypadku pogorszenia stanu klinicznego rany lub w przypadku, gdy wyniki laboratoryjne oraz objawy kliniczne sugerują rozprzestrzeniające się zakażenie. Jeśli u chorego brak objawów zakażenia uogólnionego, ale rany przewlekłe z obecnym zakażeniem nie wykazują zmniejszenia zakażenia, stanu zapalnego oraz gojenia, to po 14 dniach leczenia preparatem odkażającym i opatrunkiem z substancją przeciwbakteryjną należy ocenić stan chorego i rany oraz rozważyć stosowanie leczenia antybiotykiem ogólnoustrojowym. W przypadku ustąpienia objawów zakażenia, rozpoczęcia gojenia się rany lub obecności zdarzeń niepożądanych antyseptyku, stosowanie preparatu należy przerwać. Do najczęściej stosowanych antyseptyków na rany należą: oktenidyna, podchloryny, poliheksanidyna (PHMB), powidon jodu (PVP-I), kwas fusydowy i srebro. Do substancji niezalecanych w leczeniu ran należą: roztwór Rivanolu, chlorheksydyna, roztwór wody utlenionej i nadmanganian potasu. Oktenidyna wykazuje skuteczność wobec biofilmu wytworzonego przez patogeny często powodujące zakażenie rany, takie jak <i>Pseudomonas aeruginosa</i> i <i>Staphylococcus aureus</i> oraz hamuje formowanie biofilmu przez <i>Acinetobacter baumannii</i>, w tym szczepy wielolekooporne. Oktenidyna nie wykazuje działania genotoksycznego i kancerogennego. Ponadto wykazuje niski potencjał cytotoksyczny wobec komórek gospodarza. W produktach leczniczych o działaniu antyseptycznym stosowanych w leczeniu ran chlorowoderek oktenidyny jest wykorzystywany w stężeniu 0,1% w połączeniu z fenoksyetanolem w stężeniu 2,0%. Podchloryny są bezpieczne dla tkanek, wykazują się wysoką tolerancją tkankową oraz niską cytotoksycznością w stężeniach nieprzekraczających 0,006% NaOCl i HOCl lub dla substancji jednoskładnikowej 0,06% NaOCl. Zalecane są jako środki do oczyszczania i odkażania ran głębokich, pourazowych oraz ran przewlekłych. Związki te wykazują szerokie działanie przeciwdrobnoustrojowe, obejmujące bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, wirusy, grzyby i przetrwalniki bakteryjne. Poliheksanidyna wykazuje szerokie spektrum działania, które obejmuje zarówno bakterie Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie oraz grzyby i niektóre wirusy. Środki na bazie PHMB w Polsce dostępne są w stężeniu 0,1%, z dodatkiem surfaktantu (poloksamer, betaina) oraz w stężeniach 0,02% i 0,04 % w połączeniu z roztworem Ringera. Dostępne są również produkty w postaci żelu, a także opatrunków aktywnych. PHMB można stosować z opatrunkami zawierającymi srebro. Przeciwwskazania do stosowania PHMB to: płukanie jamy otrzewnej, stosowanie w przestrzeni pozaotrzewnowej, stosowanie na chrząstkę szklistą i struktury OUN. Poliheksanidyna jest również przeciwwskazana w okresie pierwszych 4 miesięcy ciąży. W późniejszym okresie ciąży należy dokładnie określić stosunek korzyści do ryzyka.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
		Powidon jodu wykazuje szerokie działanie przeciwdrobnoustrojowe, obejmujące bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, wirusy, grzyby i pierwotniaki. Wykazuje szybkie działanie. Dodatkowo może hamować wydzielanie mediatorów procesu zapalnego oraz powodować inaktywację enzymów działających destrukcyjnie na tkanki gospodarza. Nie powinien być stosowany w okresie ciąży i karmienia piersią oraz u chorych w wieku <12 lat. Kwas fusydowy jest naturalnym lipofilnym antybiotykiem stosowanym miejscowo, jednak powoduje szybkie narastanie oporności, w tym także oporności krzyżowej na inne związki przeciwdrobnoustrojowe Srebro najczęściej stosuje się wraz z opatrunkiem aktywnym na rany przewlekłe. Mimo powszechnego stosowania charakteryzuje się wysoką skutecznością przeciwdrobnoustrojową ze względu na bardzo niską oporność na srebro. Opatrunki zawierające srebro są przeciwwskazane u chorych, u których stwierdzono objawy alergii na ten metal. Opatrunki specjalistyczne z zawartością srebra na rany z objawami zakażenia należy stosować tylko do czasu ustąpienia zakażenia. <u>Nie zaleca się stosowania:</u> mleczanu etakrydyny (Rivanol), chlorheksydyny, roztworu wody utlenionej czy nadmanganianu potasu.



Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]																																
		Tabela VII. Wskazania co do wyboru odpowiedniej substancji bójczej w przypadku różnych ran [11] <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wskazanie</th><th colspan="2">Substancja antybakteryjna</th></tr> <tr> <th>I wybór</th><th>II wybór</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>krytycznie skolonizowane rany, rany zagrożone infekcją</td><td>PHMB (0,02%, 0,04%, 0,10%) OCT (0,05%)</td><td>OCT/PE, podchloryn, srebro</td></tr> <tr> <td>oparzenia</td><td>PHMB, OCT (0,05%)</td><td>OCT/PE, podchloryn</td></tr> <tr> <td>rany kłusane, kłute i postrzałowe</td><td>PVP-I</td><td>podchloryn</td></tr> <tr> <td>rany skolonizowane przez MDRO lub zakażone</td><td>OCT/PE (0,1%)</td><td>OCT (0,05%), PHMB, srebro</td></tr> <tr> <td>profilaktyka SSI</td><td>OCT/PE</td><td>–</td></tr> <tr> <td>dekontaminacja ran ostrych i przewlekłych</td><td>podchloryn, PHMB</td><td>–</td></tr> <tr> <td>plukanie jamy otrzewnowej</td><td>podchloryn</td><td>–</td></tr> <tr> <td>ryzyko ekspozycji OUN</td><td>podchloryn</td><td>PVP-I</td></tr> <tr> <td>rany bez drenażu</td><td>podchloryn</td><td>–</td></tr> </tbody> </table> OCT – oktenidyna; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PE – fenoksyetanol; PHMB – poliheksanidyna; PVP-I – jodopowidon Źródło: PTLR 2023	Wskazanie	Substancja antybakteryjna		I wybór	II wybór	krytycznie skolonizowane rany, rany zagrożone infekcją	PHMB (0,02%, 0,04%, 0,10%) OCT (0,05%)	OCT/PE, podchloryn, srebro	oparzenia	PHMB, OCT (0,05%)	OCT/PE, podchloryn	rany kłusane, kłute i postrzałowe	PVP-I	podchloryn	rany skolonizowane przez MDRO lub zakażone	OCT/PE (0,1%)	OCT (0,05%), PHMB, srebro	profilaktyka SSI	OCT/PE	–	dekontaminacja ran ostrych i przewlekłych	podchloryn, PHMB	–	plukanie jamy otrzewnowej	podchloryn	–	ryzyko ekspozycji OUN	podchloryn	PVP-I	rany bez drenażu	podchloryn	–
Wskazanie	Substancja antybakteryjna																																	
	I wybór	II wybór																																
krytycznie skolonizowane rany, rany zagrożone infekcją	PHMB (0,02%, 0,04%, 0,10%) OCT (0,05%)	OCT/PE, podchloryn, srebro																																
oparzenia	PHMB, OCT (0,05%)	OCT/PE, podchloryn																																
rany kłusane, kłute i postrzałowe	PVP-I	podchloryn																																
rany skolonizowane przez MDRO lub zakażone	OCT/PE (0,1%)	OCT (0,05%), PHMB, srebro																																
profilaktyka SSI	OCT/PE	–																																
dekontaminacja ran ostrych i przewlekłych	podchloryn, PHMB	–																																
plukanie jamy otrzewnowej	podchloryn	–																																
ryzyko ekspozycji OUN	podchloryn	PVP-I																																
rany bez drenażu	podchloryn	–																																
	Antybiotyki	Antybiotyki do stosowania miejscowego (np. gentamycyna) należy używać tylko w szczególnych przypadkach przez doświadczonych klinicystów.																																

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	W celu uśmierzenia bólu należy stosować NLPZ i słabe lub silne opioidy. Zwykle należy zaczynać od preparatów zaliczanych do pierwszego stopnia drabiny analgetycznej – NLPZ (ketoprofen, ibuprofen, naproksen lub metamizol), drugiego stopnia – słabe opioidy (chlorowodorek tramadolu, kodeina, tapentadol) lub silne opioidy (morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina).
ERN 2021	Nieprzywierające opatrunki z warstwą kontaktową	Składają się z ochronnego, obojętnego materiału, który umożliwia jego bezurazowe usunięcie. Są porowate, aby umożliwić przenikanie wysięku do warstwy chłonnej opatrunku wtórnego, a także dopasowują się do kształtu rany. Zwykle na bazie silikonu i nakładane są bezpośrednio nałożysko rany. Wymagają opatrunku wtórnego, zwykle produktu chłonnego. Można stosować z miejscowymi środkami przeciwbakteryjnymi.
	Opatrunki piankowe	Przeznaczone są do leczenia ran z umiarkowanym lub dużym wysiękiem. Utrzymują wilgotne środowisko, zapewniają izolację termiczną oraz nie przywierają do rany, co umożliwia ich atraumatyczne usunięcie. Mogą być również stosowane jako opatrunek wtórny z opatrunkami hydrożelowymi lub alginianowymi. Mogą być stosowane w połączeniu z miejscowym środkiem przeciwdrobnoustrojowym na zakażone rany. Dostępne są również opatrunki piankowe zawierające substancje antybakteryjne, nawilżające lub przeciwzapalne środki przeciwbólowe. W zależności od ilości wysięku, mogą pozostawać na ranie nawet do 7 dni.
	Opatrunki hydrożelowe	Produkty na bazie wody lub gliceryny, zawierające nierozpuszczalne polimery, które pęcznieją pod wpływem wilgoci i zapewniają odpowiednie nawilżenie rany. Zwykle mają postać przezroczystą lub półprzezroczystą, co umożliwia obserwację rany bez konieczności zdejmowania opatrunku. Opatrunki te wspierają autolityczne oczyszczanie rany oraz utrzymują jej odpowiednie uwodnienie. Przeznaczone są do ran z minimalnym lub umiarkowanym wysiękiem. Ze względu na efekt chłodzenia, mogą być również pomocne w łagodzeniu bólu, świądu i dyskomfortu.
	Opatrunki z hydrofibry	Charakteryzują się podwyższoną chłonnością – mogą absorbować do 25-krotności własnej masy. Wymagają zastosowania opatrunku wtórnego, na przykład o charakterze hydrokoloidowym.
	Opatrunki alginianowe (wapniowe lub wapniowo-sodowe)	Są to nieokluzyjne opatrunki o wysokiej chłonności, wykonane z miękkich, nietkanych włókien alginianu wapnia, pozyskiwanego z wodorostów brunatnych lub wodorostów. Opatrunki alginianowe są w stanie wchłoniąć do 20-krotności własnej masy. Znajdują zastosowanie zarówno w leczeniu ran zakażonych, jak i niezakażonych, jednak nie należy ich używać w przypadku ran suchych ani tych z niewielką ilością wysięku. Wymagają opatrunku wtórnego, najczęściej piankowego lub hydrokoloidowego; w przypadku zakażenia powinien on być nieokluzyjny. Zawarty w opatrunku wapń wykazuje działanie hemostatyczne, co może być korzystne przy leczeniu ran z towarzyszącym krwawieniem.
	Opatrunki antybakteryjne	Do miejscowego leczenia ran stosuje się różne środki przeciwdrobnoustrojowe, w tym preparaty zawierające jod (np. kadeksomer jodu, powidon jodu), srebro (np. sulfadiazyna srebra, opatrunki nasączone jonowym srebrem), środki antyseptyczne takie jak polihexanidyna oraz miód o klasie medycznej. Stosowanie powinno być ograniczone do krótkich okresów (zalecenia sugerują nie dłużej niż 2 tyg.). W przypadku braku poprawy, należy dokonać ponownej oceny rany oraz rozważyć inne możliwości terapeutyczne. U dzieci produkty zawierające srebro powinny być stosowane wyłącznie miejscowo, ograniczone do leczonego obszaru i przez możliwie najkrótszy czas.

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

DEBRA 2017:

Poziomy dowodów:

1++ wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT) lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego

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

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

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

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

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

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

4 opinia eksperta

Siła zalecenia:

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

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

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

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

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

Saad 2024:

Poziomy dowodów (GRADE):

Wysoka jakość dowodów: autorzy mają wysoką pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego

Umiarkowana jakość dowodów: rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest bliski oszacowanemu, ale istnieje możliwość znacznych różnic

Niska jakość dowodów: rzeczywisty efekt może znacząco różnić się od oszacowanego

Bardzo niska jakość dowodów: rzeczywisty efekt prawdopodobnie różni się znacznie od oszacowanego

Siła rekomendacji:

↑↑ – silna rekomendacja: interwencja powinna być stosowana – korzyści znacząco przewyższają ryzyko

↑ – słaba rekomendacja: interwencja może przynieść korzyść – należy rozważyć jej zastosowanie

↓↓ – silna rekomendacja przeciwko interwencji: interwencja nie powinna być stosowana – szkody przewyższają potencjalne korzyści

GPP – Dobra praktyka kliniczna: rekomendacja oparta na zgodnej opinii ekspertów; nie oceniano poziomu dowodów

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W dystroficznej postaci pęcherzowego oddzielania się naskórka leczenie ma wciąż charakter objawowy i koncentruje się głównie na terapii miejscowej oraz profilaktyce powikłań. Dotychczas dostępne opcje terapeutyczne nie zapewniają skutecznego, trwałego zamknięcia ran ani wpływu na naturalny przebieg choroby, co przekłada się na istotne obciążenie zarówno dla chorego, jak i systemu opieki zdrowotnej [Raport AOTMiT 2023].

W praktyce klinicznej brakuje zatwierdzonych metod leczenia modyfikujących przebieg DEB, a interwencje medyczne ograniczają się do łagodzenia objawów i zapobiegania powikłaniom wtórnym [Bruckner 2020, Fulchand 2021, Tang 2021].

Działania profilaktyczne obejmują m.in. stosowanie lekkiej, nieprzylegającej odzieży, unikanie promieniowania UV oraz zabezpieczanie skóry poprzez noszenie rękawiczek nocą i odpowiednią pielęgnację paznokci. Równie ważne jest unikanie otarć, ucisku oraz kontaktu skóry z szorstkimi lub drażniącymi powierzchniami, które mogą sprzyjać powstawaniu pęcherzy i nadżerek [Rybkowska 2021]. Powstałe pęcherze wymagają opróżnienia z płynu – po uprzednim zastosowaniu środka antyseptycznego – przy użyciu jałowej igły, skalpela lub nożyczek, co pozwala ograniczyć wysięk i zmniejszyć ryzyko zakażenia [Denyer 2016, Diem 2020].

W polskiej praktyce klinicznej leczenie ran opiera się na zasadach strategii TIME. Strategia ta obejmuje kompleksowe podejście do gojenia ran, w tym ocenę i oczyszczanie tkanek, kontrolę zakażenia oraz stanu zapalnego, utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności w ranie, a także stymulację procesów naskórkowania poprzez odpowiednią ochronę brzegów rany. Prawidłowe wdrażanie tych zasad może przyspieszać gojenie, ograniczać ryzyko powikłań i poprawiać jakość życia chorych [PTLR 2020].

Prawidłowe postępowanie z raną pozwala na przyspieszenie gojenia, ograniczenie zakażeń i redukcję bliznowacenia. Kluczowe znaczenie ma dobór specjalistycznych, nieprzywierających, delikatnych opatrunków umożliwiających utrzymanie wilgotnego środowiska w ranie [Rybkowska 2021]. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ nr 107/2024/DSOZ oraz 102/2019/DSOZ, chorzy z EB mają dostęp do refundowanych opatrunków specjalistycznych. Produktami leczniczymi zatwierdzony we wskazaniu leczenie ran w przebiegu EB jest Vyjuvek® oraz Filsuvez®, który nie jest jednak finansowany w Polsce. Produkt Filsuvez® znajduje zastosowanie jako leczenie wspomagające, ukierunkowane na

miejscowe przyspieszenie procesu gojenia, bez wpływu na przyczynę choroby ani jej naturalny przebieg [EMA EPAR 2022, EMA EPAR 2022, Kern 2019].

Proces opatrywania ran obejmuje oczyszczenie powierzchni rany przy użyciu sterylnego gazika nasączonego roztworem soli fizjologicznej, a następnie nałożenie odpowiedniego opatrunku, który powinien pokrywać nie tylko samą ranę, ale również przylegające fragmenty zdrowej skóry. Dobór materiału opatrunkowego zależy od stanu rany – stosowane są m.in. opatrunki siatkowe (np. Mepitel®) jako warstwa kontaktowa, piankowe (np. Mepilex®) w przypadku umiarkowanego wysięku, chłonne z dodatkowym absorbentem (np. Mepilex® Border) przy większym wysięku, a także opatrunki nawilżające (np. GranuGel®) stosowane w ranach suchych oraz preparaty osuszające na bazie tlenku cynku w miejscach trudno dostępnych dla opatrunków [Diem 2020, Rybkowska 2021].

W przypadku podejrzenia obecności drobnoustrojów w ranie niezbędne jest uzupełnienie leczenia miejscowego o środki antyseptyczne oraz preparaty lawaseptyczne. Dobór odpowiednich interwencji zależy od klasyfikacji rany jako niezakażonej, zagrożonej zakażeniem lub zakażonej [PTLR 2020]. W ramach profilaktyki wykorzystuje się roztwory soli fizjologicznej oraz środki odkażające, takie jak krem zawierający sulfatiazol srebra (Argosulfan®). W leczeniu ran zakażonych stosowane są preparaty antyseptyczne, m.in. Granudacyn®, Octenilin® czy Prontosan® oraz materiały opatrunkowe przeznaczone do mechanicznego oczyszczania ran, np. Debrisoft®. Leczenie może również obejmować opatrunki zawierające substancje przeciwdrobnoustrojowe, takie jak Mepilex® Ag czy Mepilex® Border Ag [Diem 2020, Raport AOTMiT 2023].

Nieodpowiednia pielęgnacja skóry wokół rany może prowadzić do dodatkowych powikłań, takich jak maceracja, odczyny alergiczne, zakażenia czy wtórne stany zapalne. W celu ich ograniczenia zaleca się regularne stosowanie emolientów, np. Epaderm®, w celu utrzymania odpowiedniego nawilżenia skóry, a także wprowadzenie diety bogatej w składniki wspierające procesy regeneracyjne, takie jak białko, tłuszcze, węglowodany, błonnik, witaminy (A, B, C, D) oraz mikroelementy (cynk, selen, żelazo, wapń) [Diem 2020, PTLR 2020, Rybkowska 2021]. Pielęgnacja skóry obejmuje również stosowanie łagodnych środków myjących o lekko kwaśnym pH, pozbawionych właściwości drażniących oraz preparatów ochronnych o działaniu hydrofobowym i obojętnym odczynie, takich jak wazelina [PTLR 2020]. Chorzy z EB często wymagają stosowania środków przeciwbólowych ze względu na dolegliwości bólowe związane z obecnością pęcherzy. W przypadku trudności z połykaniem stosuje się formy płynne, takie jak syropy lub krople doustne. W leczeniu miejscowym wykorzystywane są również preparaty

przeciwbólowe w postaci żelu, natomiast stosowanie plastrów o takim działaniu jest niewskazane [Rybkowska 2021, Raport AOTMiT 2023].

W przypadkach, gdy zmiany skórne i pęcherze w przebiegu EB wykazują oporność na leczenie miejscowe, możliwe jest zastosowanie przeszczepów skóry, w tym autologicznych lub allogenicznym ekwiwalentów naskórka uzyskiwanych z hodowli keratynocytów. Interwencje chirurgiczne mogą być również konieczne u chorych z nawrotowymi pęcherzami, prowadzącymi do rozległych blizn i deformacji skóry. Dodatkowo, w przypadku zajęcia okolic przełyku, powstawanie blizn może skutkować jego zwężeniem i zaburzeniami połykania, co również stanowi wskazanie do leczenia operacyjnego [Rybkowska 2021].

Poniżej przedstawiono zestawienie substancji antyseptycznych stosowanych w leczeniu ran w Polsce, wraz z określeniem ich zastosowania w zależności od sytuacji klinicznej, na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran z 2020 roku oraz ich zaktualizowanej wersji z 2024 roku.

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

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTLR 2020

Tabela 4.

Wskazania do zastosowania poszczególnych substancji antyseptycznych w różnych sytuacjach klinicznych

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTLR 2024

3.7.3. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

Obecnie zaopatrzenie chorych z pęcherzowym oddzielaniem naskórka jest finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia na zasadach określonych w zarządzeniu nr 46/2026/DSOZ Prezesa NFZ, zmienionym zarządzeniem nr 74/2026/DSOZ. Mechanizm ten został

historycznie wprowadzony zarządzeniem nr 102/2019/DSOZ. Produkt rozliczeniowy 5.52.01.0001536 „Okresowa kontrola z zaopatrzeniem w niezbędne produkty” obejmuje wizytę, zaplanowanie oraz wydanie zaopatrzenia na okres do 6 miesięcy, w ciągu 14 dni od wizyty. W przypadku stwierdzenia konieczności klinicznej świadczeniodawca wydaje produkty z listy określonej w załączniku nr 17a, na podstawie informacji sporządzonej według wzoru z załącznika nr 17b. Produkt 5.53.01.0001650 obejmuje wyroby medyczne wskazane w obwieszczeniu refundacyjnym oraz wyroby medyczne, produkty lecznicze i żywność specjalnego przeznaczenia medycznego wymienione w załączniku nr 17a, a także koszty ich transportu do miejsca pobytu stałego lub czasowego na terytorium RP wskazanego przez chorego. Zakres i ilość wydawanych produktów ustala się indywidualnie, odpowiednio do udokumentowanego zapotrzebowania chorego.

Wyroby medyczne, leki oraz żywność dostępne w ramach świadczeń 46/2026/DSOZ oraz 74/2026/DSOZ obejmują:

- żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w tym produkty wysokoenergetyczne oraz środki żywieniowe zastępujące całkowite dzienne spożycie – przeznaczone dla chorych z niedoborami energetycznymi, zaburzeniami połykania lub wchłaniania jako powikłaniami choroby podstawowej – z wyłączeniem środków spożywczych zaspokajających zapotrzebowanie organizmu przy intensywnym wysiłku fizycznym (np. sportowców):
 - doustnych preparatów płynnych o wysokiej kaloryczności i zawartości białka;
- środki pomocnicze wspierające profilaktykę oraz leczenie ran i owrzodzeń w przebiegu choroby podstawowej, w tym preparaty umożliwiające atraumatyczne usuwanie przylepców i opatrunków:
 - produkty przeznaczone do bezbolesnego oddzielania przylepca od skóry;
- produkty lecznicze i wyroby medyczne wykorzystywane w procesie prewencji i leczenia chorych z pęcherzowym oddzielaniem naskórka:
 - igły jednorazowego użytku;
 - jednorazowe rękawiczki jałowe i niejałowe;
 - podkłady i serwety do zmiany opatrunków;
 - materiały z włókniny absorbującej;
 - serwety nieprzylepne;
 - zestawy do zmiany opatrunków/opatrywania ran;
 - kompresy jałowe włókninowe;
 - kompresy niejałowe włókninowe;

-
- preparaty do odkażania skóry;
 - preparaty i płyny dezynfekcyjne do płukania ran w przebiegu choroby podstawowej oraz do stosowania w obrębie zamkniętych powłok (produkty lecznicze niezależnie od postaci oraz wyroby medyczne):
 - podchloryny;
 - oktenidyna;
 - sól fizjologiczna w opakowaniach >100 ml;
 - produkty lecznicze oraz wyroby medyczne do prewencji uszkodzeń rogówki, zapaleń oraz zwyrodnień rogówki stanowiących powikłanie choroby podstawowej – stosowane wyłącznie z dopuszczeniem zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego w okulistyce (leki oczne):
 - krople i żele z hialuronianem sodu i/lub ektoiną;
 - bezbiałkowy dializat zawierający liczne składniki o małej masie cząsteczkowej (do 5000 Daltonów) pochodzące z surowicy i komórek krwi cieląt;
 - wyroby medyczne do opatrunków stosowanych w prewencji i leczeniu ran wynikających z choroby podstawowej: bandaże, gąbki, opaski, przylepce, siatki opatrunkowe, rękawy medyczne i odzież utrzymująca opatrunki, w tym opatrunki objęte obwieszczeniem o wykazie wyrobów medycznych refundowanych:
 - elastyczna miękka opaska do podtrzymywania opatrunków typu PehaFIX, PehaHaft;
 - rękawy opatrunkowe;
 - opatrunki w formie elementów odzieży;
 - opatrunki wielofunkcyjne zawierające Surfaktant 68 [Zarządzenie 46/2026/DSOZ, Zarządzenie 74/2026/DSOZ].

W przypadku analizowanego wskazania nie przewidziano refundacji miejscowych leków przeciwbakteryjnych stosowanych na rany, takich jak sulfatiazol srebra.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące sposobu finansowania specjalistycznych opatrunków oraz środków miejscowych o działaniu przeciwbakteryjnym.

Tabela 5.
Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Kategoria	Substancja czynna, nazwa	Zarejestrowane wskazanie	Refundacja w Polsce i odpłatność
Opatrunki specjalistyczne			
Opatrunki do ran z wysiękiem - opatrunki alginianowe	Emplastri alginatosa et hydrofibrice, np. Sorbalgon® Classic	Epidermolysis bullosa	TAK, Wykaz leków refundowanych z listy A3 wyroby medyczne dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym Odpłatność: Bezpłatny do limitu
Opatrunki niechłonne do ran zakażonych – z substancją przeciwdrobnoustrojową w postaci srebra nanokrystalicznego	Emplastri antimicrobiotica, np. Acticoat® Flex 3		
Opatrunki wysokochłonne do ran zakażonych z wysiękiem – piankowe z warstwami funkcjonalnymi i srebrem	Emplastri antimicrobiotica, np. Allevyn® Ag Adhesive, Allevyn® Ag Heel, Allevyn® Ag Non Adhesive, Allevyn® Ag Sacrum, Biatain® Ag Non Adhesive		
Opatrunki wysokochłonne do ran zakażonych z wysiękiem o właściwościach żelujących, absorbujących lub zatrzymujących wysięk w strukturze włókna – ze srebrem	Emplastri antimicrobiotica, np. Aquacel® Ag Foam, UrgoTul® Ag/Silver Emplastri collagenosa, np. Aquacel® AG+ Extra		
Opatrunki do ran zakażonych ze srebrem metalicznym	Emplastri antimicrobiotica, np. Atrauman® Ag		

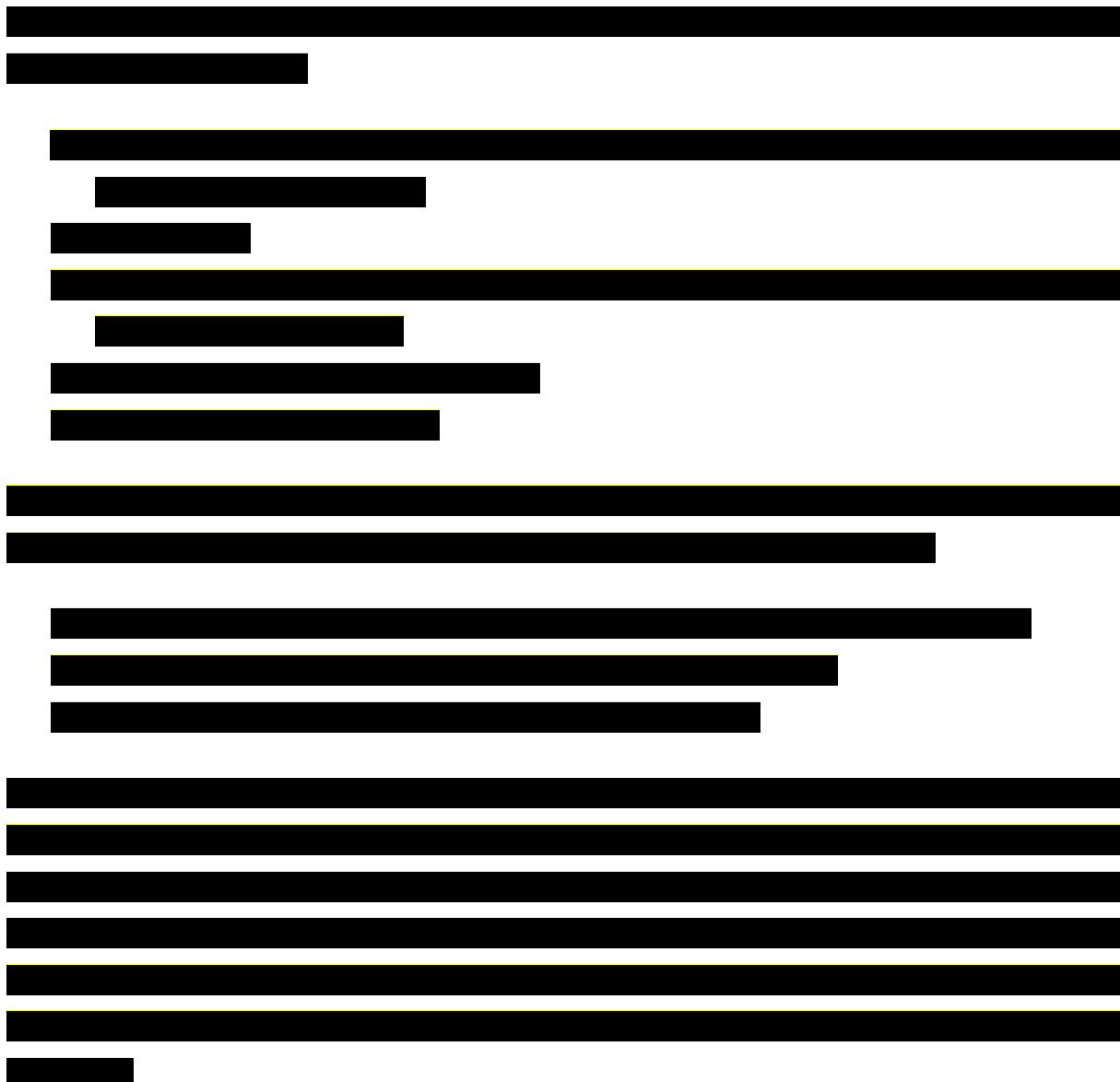
Kategoria	Substancja czynna, nazwa	Zarejestrowane wskazanie	Refundacja w Polsce i odpłatność
Opatrunki do ran zakażonych z wysiękiem – z aktywnym węglem i srebrem	Emplastri antimicrobiotica, np. Mepilex® Ag		
Opatrunki do ran z wysiękiem bez cech infekcji – zawierające kolagen	Emplastri collagenosa,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

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

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

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

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



3.7.5. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza

Dystroficzna postać pęcherzowego oddzielania się naskórka charakteryzuje się znaczną kruchością skóry, powstawaniem pęcherzy oraz bliznowaceniem, które pojawiają się już przy minimalnym urazie lub tarciu. Zmiany dotyczą mogą obejmować zarówno skórę, jak i błony śluzowe. Uogólnione pęcherze często występują już przy urodzeniu, a gojeniu towarzyszy tworzenie miliów, zanikowe blizny i dystrofia paznokci [Bardhan 2020, Bruckner 2020].

Objawy skórne i pęcherzowe występują u 99% chorych, często z towarzyszącym bólem i świądem, 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].

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. Świąd i drapanie dodatkowo utrudniają gojenie ran, a przewlekłe nadżerki mogą prowadzić do uogólnionego stanu zapalnego [DEBRA 2017, Cianfarani 2017, Fine 2010, Mellerio 2010, Nystrom 2021].

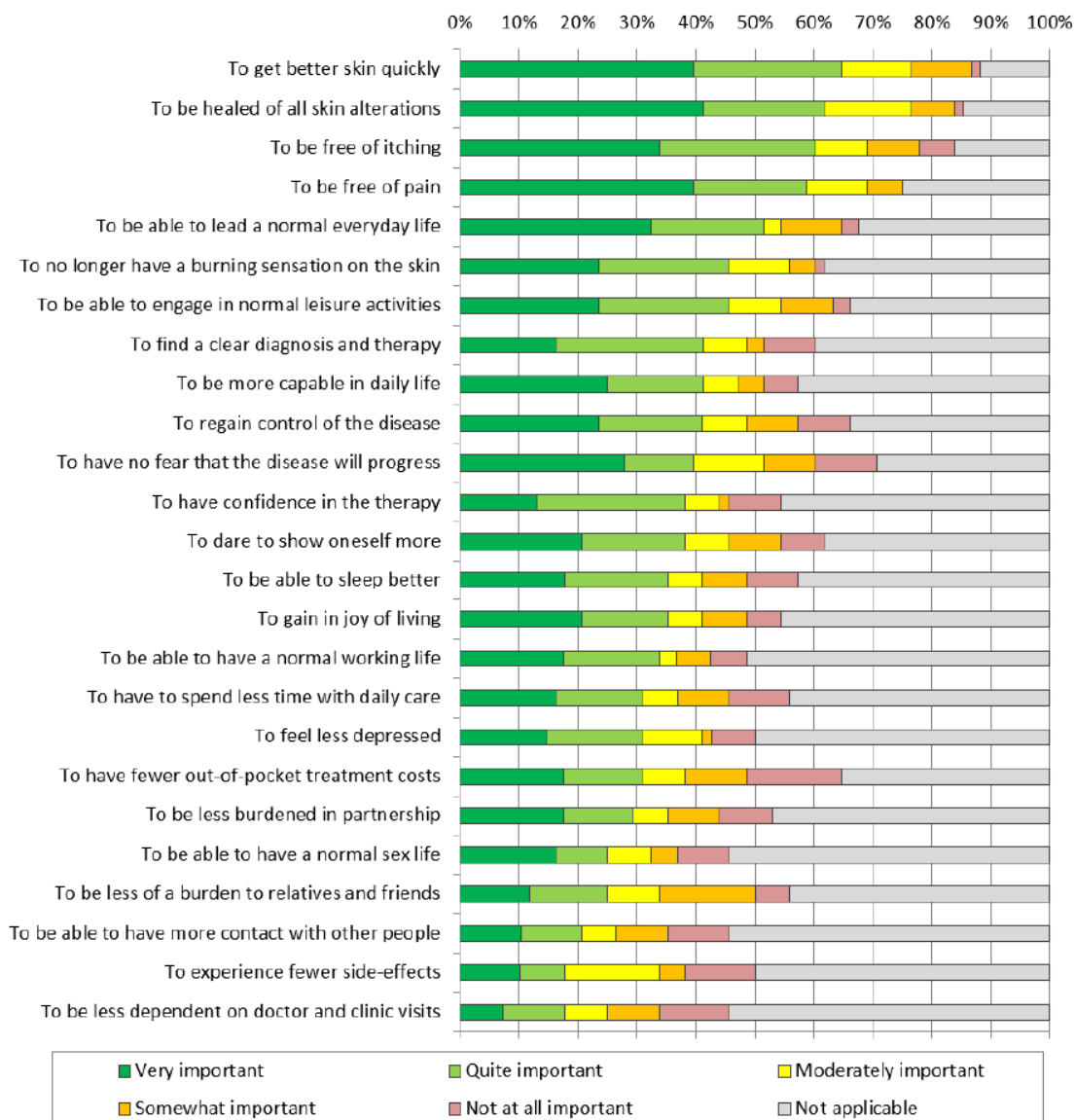
Obciążenie chorobą obejmuje również aspekty psychospołeczne i ekonomiczne. Ograniczenia funkcjonalne wynikające z EB utrudniają edukację, aktywność zawodową i społeczną. Chorzy często zmagają się z niską samooceną, lękiem i depresją. Również opiekunowie doświadczają stresu, poczucia winy i izolacji. 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].

Badanie przekrojowe przeprowadzone w Holandii z udziałem 68 osób z różnymi postaciami EB, w tym 39 chorych z rozpoznaniem DEB albo JEB, miało na celu identyfikację obszarów, których poprawa mogłaby znacząco wpłynąć na codzienne funkcjonowanie i dobrostan chorych, z wykorzystaniem wskaźnika korzyści chorych (PBI). Do najczęściej wskazywanych potrzeb należały: szybka poprawa stanu skóry (64,7%), całkowite wygojenie wszystkich zmian skórnych (61,8%), uwolnienie od świądu (60,3%) i bólu (58,8%) oraz brak uczucia pieczenia skóry (45,6%). Dodatkowo chorzy podkreślali znaczenie możliwości prowadzenia normalnego życia codziennego oraz zdolności do udziału w aktywnościach rekreacyjnych. Z perspektywy chorych leczenie prowadzące do zmniejszenia liczby i ciężkości ran mogłoby istotnie poprawić jakość życia oraz przerwać cykl powstawania, gojenia i nawrotów ran, redukując ryzyko ciężkich powikłań. Najmniejszą wagę przypisywano potrzebie zmniejszenia zależności od

wizyt lekarskich i hospitalizacji (17,6%) oraz ograniczeniu liczby działań niepożądanych leczenia (17,6%) [Schröder 2021]. Poniższy wykres przedstawia wyniki kwestionariusza potrzeb chorego (PNQ) u wszystkich uczestników badania (N=68). Pozycje są uporządkowane według subiektywnej wagi odczuwanych przez chorych potrzeb.

Rysunek 7.

Istotność potrzeb zdrowotnych u chorych z EB według kwestionariusza PNQ



Źródło: Schröder 2021

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

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

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

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

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

Pomimo intensywnej opieki wspomagającej, dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka pozostaje chorobą ciężką i wyniszczającą, niewystarczająco zaadresowaną przez obecny standard leczenia. Obecnie nie istnieją zatwierdzone terapie przyczynowe ani modyfikujące przebieg DEB – 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 opracowanie skutecznych terapii modyfikujących przebieg choroby stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę medyczną [Bruckner 2020, Goldschneider 2014].

Oprócz B-VEC, jedynym dopuszczonym przez Europejską Agencję Leków produktem leczniczym przeznaczonym do miejscowego leczenia ran u chorych z DEB lub JEB jest Filsuvez® (Oleogel-S10). Mechanizm działania Oleogel-S10 nie został w pełni poznany. Uważa się, że ekstrakt z kory brzozy – substancja czynna preparatu – może wspomagać proliferację i migrację keratynocytów, wspierając zamykanie ubytków naskórka. Ponadto wykazano, że żel może podnosić poziom IL-6, prozapalnego mediatora biorącego udział w procesach gojenia ran i różnicowaniu komórek skóry. Jednakże preparat ten nie wpływa na defekt genetyczny leżący u podstaw DEB i nie wykazuje działania modyfikującego przebieg choroby, przez co powinien być klasyfikowany jako leczenie wspomagające [EMA EPAR 2022, EMA komunikat Vyjuvek].

W badaniu fazy 3, dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Filsuvez® (EASE), odsetek chorych, u których doszło do całkowitego zamknięcia rany docelowej w czasie 45 dni (pierwszorzędowy punkt końcowy), był wyższy w grupie stosującej Oleogel-S10 niż w grupie kontrolnej (41,3% vs. 28,9%; $p = 0,013$). Istotność statystyczną potwierdzono jednak wyłącznie w podgrupie RDEB. W DDEB i JEB nie wykazano przewagi leczenia. Chociaż wyniki sugerują, że ekstrakt z kory brzozy zawarty w preparacie Filsuvez® może krótkoterminowo przyspieszać gojenie się ran, brak jest dowodów na jego długotrwałą skuteczność terapeutyczną. Po 90 dniach nie stwierdzono istotnych klinicznie korzyści. W kluczowym drugorzędowym punkcie końcowym – zmianie całkowitej powierzchni ran –

różnica między grupami była minimalna i statystycznie nieistotna ($-0,44$ vs. $-0,56$; $p = 0,887$), co wskazuje na brak trwałego efektu. Dodatkowa analiza skuteczności, uwzględniająca trwałe zamknięcie rany utrzymujące się co najmniej 7 dni, wykazała jedynie niewielką przewagę Filsuvez® nad żelem kontrolnym ($17,4\%$ vs. $8,8\%$; $p = 0,048$), co również potwierdza ograniczoną trwałość efektu leczenia [EMA EPAR 2022, EMA EPAR 2022, Kern 2019].

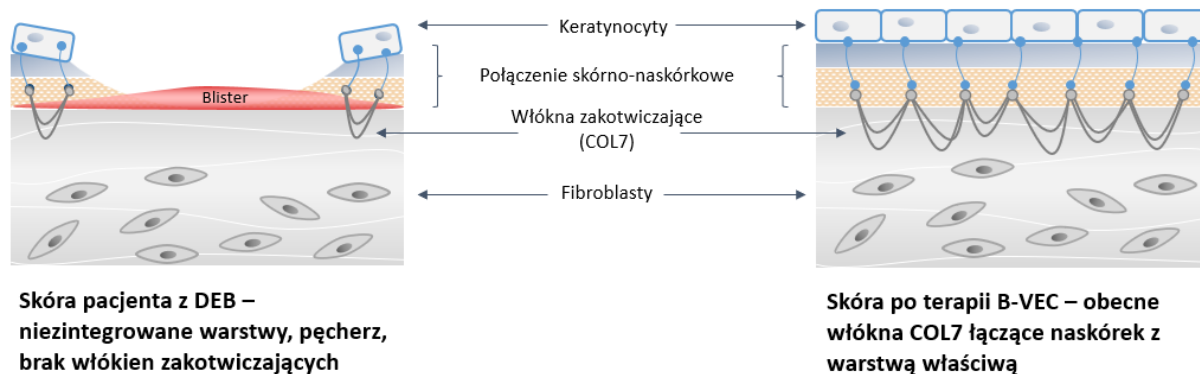
Pomimo zatwierdzenia tego produktu przez EMA, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zwrócił uwagę na istotne ograniczenia dotyczące jego skuteczności. Decyzja o dopuszczeniu do obrotu opierała się przede wszystkim na konieczności zaspokojenia istotnej, niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej w tej populacji oraz na opiniach ekspertów klinicznych i przedstawicieli chorych, którzy uznali nawet niewielką poprawę w gojeniu ran za klinicznie istotną [EMA EPAR 2022].

W dystroficznej pęcherzowej epidermolizie istnieje znaczna potrzeba zastosowania terapii zapewniającej trwałe gojenie ran oraz redukcję ich liczby i nasilenia [Bruckner 2020, Schröder 2021]. Obecne leczenie ma charakter objawowy i nie wpływa na przyczynę choroby. W tym kontekście B-VEC jako pierwsza miejscowa terapia genowa, zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (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 tego podejścia potwierdzają wyniki biopsji skóry po leczeniu B-VEC: większość zagojonych próbek wykazywała pozytywną, liniową ekspresję domen NC1 i NC2, charakterystyczną dla kolagenu typu VII w pełnej długości. Co więcej, w analizowanych próbkach ($n = 7$) zaobserwowano odtworzenie tej ekspresji, a w części z nich ($n = 3$) stwierdzono obecność dojrzałych włókien kotwiczących, których brakowało przed leczeniem. Wyniki te potwierdzają, że B-VEC nie tylko kieruje ekspresję funkcjonalnego COL7 do właściwych komórek i lokalizacji w skórze, ale również wspiera formowanie stabilnych struktur adhezyjnych, co stanowi dowód na skuteczną korekcję molekularną [Gurevich 2022].

Rysunek 8.

Wpływ terapii B-VEC na odbudowę połączenia skórno-naskórkowego poprzez rekonstrukcję włókien zakotwiczających

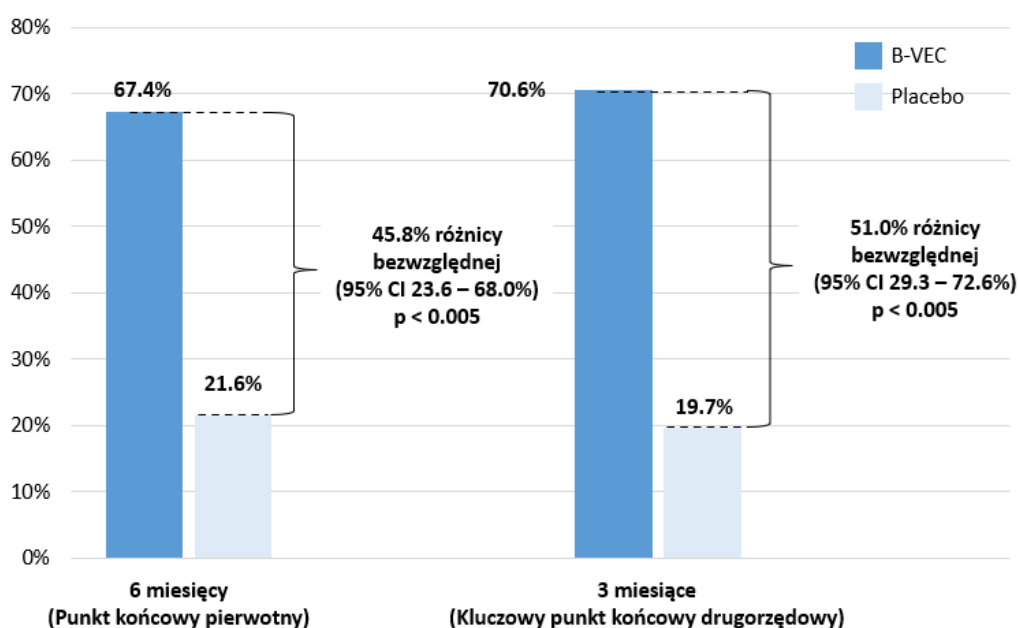


Źródło: Gurevich 2022, Bardhan 2020

Skuteczność kliniczna B-VEC została potwierdzona także w randomizowanym, kontrolowanym badaniu fazy 3. W badaniu *GEM-3* wykazano, że odsetek ran pierwotnych z całkowitym zagojeniem po 6 miesiącach, zdefiniowanym jako trwała reepitelializacja bez wysięku, potwierdzona na dwóch kolejnych wizytach, wyniósł 67,4% w grupie B-VEC w porównaniu do zaledwie 21,6% w grupie BSC, co odpowiada bezwzględnej różnicy 45,8% ($p < 0,005$). Istotne statystycznie różnice zaobserwowano już po 3 miesiącach leczenia, gdzie wskaźniki zagojenia wynosiły odpowiednio 70,6% (B-VEC) i 19,7% (BSC) [Guide 2022].

Rysunek 9.

Odsetek całkowicie zagojonych ran pierwotnych po 3 i 6 miesiącach leczenia B-VEC w porównaniu z BSC (populacja według zamiaru leczenia – ITT)



Źródło: Guide 2022

Warto podkreślić, że u większości chorych z DEB leczonych B-VEC obserwowano skuteczne zamknięcie się ran, podczas gdy stosowanie BSC nie wykazywało porównywalnej skuteczności. Po 6 miesiącach w przypadku 15 z 17 porównywanych par ran odpowiedź terapeutyczną uzyskano po zastosowaniu B-VEC, lecz nie po zastosowaniu BSC. Wynik ten pokazuje, że skuteczność leczenia była zauważalna nawet w bezpośrednim porównaniu u tego samego chorego, co dodatkowo wzmacnia dowody na terapeutyczne działanie B-VEC [Marinkovich 2022].

Co istotne, B-VEC nie tylko inicjuje proces gojenia, lecz także zapewnia jego długotrwałe utrzymanie. W badaniu klinicznym fazy 1/2 terapii B-VEC (*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 grupie BSC [Guide 2022]. Dane te potwierdzają trwały efekt terapeutyczny B-VEC.

Leczenie B-VEC przyniosło również zauważalne korzyści w zakresie bólu i jakości życia chorych. W badaniu *GEM-3* chorzy zgłaszali mniejsze nasilenie bólu związanego ze zmianą opatrunków w ranach leczonych B-VEC. Największą poprawę zaobserwowano w 24. tygodniu leczenia. Co więcej, wyniki kwestionariuszy oceniających jakość życia (EQ-5D-5L i Skindex-29) wskazywały na poprawę w wielu aspektach codziennego funkcjonowania, co potwierdza pozytywny wpływ terapii B-VEC na stan kliniczny i komfort życia chorych [Guide 2022].

Co równie istotne, 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. Trzy przypadki raka kolczystokomórkowego skóry odnotowano w miejscach niepoddanych leczeniu i uznano je za niezwiązane z badanym lekiem [Guide 2022]. Ponadto nie zaobserwowano istotnych reakcji immunologicznych wobec wektora HSV-1, ani niepożądaną odpowiedzi immunologicznej przeciwko COL7. Skuteczność leczenia B-VEC pozostawała wysoka niezależnie od obecności przeciwciał anty-HSV-1 i serokonwersji anty-COL7, co dodatkowo potwierdza stabilność i uniwersalność działania tej terapii [Guide 2022, Marinkovich 2022].

Terapia B-VEC, dzięki zdolności do trwałego zamykania ran, może przynieść istotne korzyści nie tylko kliniczne, ale także ekonomiczne i społeczne. Trwałe gojenie ran może znacząco zmniejszyć częstość i czas trwania zmian opatrunków, co ogranicza zużycie materiałów oraz

skraca czas potrzebny na codzienną pielęgnację [Guide 2022]. Dodatkowo, redukcja ryzyka zakażenia oraz mniejsze nasilenie bólu mogą ograniczyć potrzebę stosowania antybiotyków, leków przeciwbólowych i przeciwświądowych [Guide 2022, Feinstein 2022]. Dzięki temu możliwe jest zmniejszenie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z leczeniem DEB. Co więcej, poprawa jakości życia i redukcja czasu poświęcanego na opiekę nad ranami może umożliwić chorym powrót do szkoły lub pracy, a opiekunom – ograniczenie zaangażowania lub całkowite uniezależnienie się od obowiązku codziennej opieki [Bruckner 2020, Tang 2021, Guide 2022]. B-VEC posiada zatem potencjał, by nie tylko poprawić wyniki kliniczne, ale również znacząco odciążyć system opieki zdrowotnej i społeczeństwo.

Podsumowując, wśród chorych z DEB istnieje ogromna, niezaspokojona potrzeba dostępu do skutecznej terapii. Odpowiedzią na tę potrzebę jest niewątpliwie 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.

4. Interwencja – beremagene geperpavec

Produkt leczniczy Vyjuvek® został dopuszczony do obrotu 23 kwietnia 2025 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Krystal Biotech Ireland Limited.

Vyjuvek® dostępny jest w postaci żelu do stosowania na skórę, zawierającego 5×10^9 jednostek tworzących łysinkę/ml (PFU/ml). Zawiera jako substancję czynną *beremagene geperpavec* – niezdolny do replikacji wirus HSV-1, który został zmodyfikowany genetycznie, tak aby wykazywał ekspresję ludzkiego białka COL7 pod kontrolą promotora pochodzącego z ludzkiego cytomegalowirusa (hCMV). *Beremagene geperpavec* jest wytwarzany w komórkach linii Vero techniką rekombinacji DNA [ChPL Vyjuvek®].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Vyjuvek®

Kod ATC⁴	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu ran i owrzodzeń, leki zabliźniające, kod ATC: D03AX16
Status leku sierocego	Produkt leczniczy Vyjuvek® ma status leku sierocego.
Postać farmaceutyczna	- Zawiesina i podłoże żelowe do sporządzania żelu; 1 fiolka z zawiesiną, 1 ml oraz 1 fiolka z żelem stanowiącym podłoże, 1,5 ml. - Zawiesina i podłoże żelowe do sporządzania żelu. Po rozmrożeniu zawiesina ma barwę od opalizującej żółtej do bezbarwnej. Po rozmrożeniu żel jest przezroczystym, lepkim żelem.
Działanie leku	<i>Beremagene geperpavec</i> to terapia genowa oparta na zmodyfikowanym, niezdolnym do replikacji wirusie HSV-1 zawierającym gen <i>COL7A1</i> , a więc ukierunkowanym na podstawową genetyczną przyczynę dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka. Wektor HSV-1 należy do rodziny ludzkich herpeswirusów (HHV) o dwuniciowym DNA. Po nałożeniu na skórę w obszarze rany <i>beremagene geperpavec</i> może transdukować zarówno keratynocyty, jak i fibroblasty. Po wnikięciu <i>beremagene geperpavec</i> do komórek genom wektora dostaje się do jądra, nie integrując się do genomu komórki gospodarza ani nie zmieniając w inny sposób jej DNA. Po wnikięciu do jądra inicjowana jest transkrypcja kodowanego ludzkiego genu <i>COL7A1</i> . Powstałe w ten sposób transkrypty pozwalają na wytwarzanie i wydzielanie przez komórkę białka COL7 w dojrzałej postaci. Cząsteczki COL7 samoistnie układają się w długie, cienkie wiązki, które tworzą włókna zakotwiczące. Włókna zakotwiczące łączą ze sobą naskórek i skórę właściwą i są niezbędne do utrzymania integralności skóry.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Vyjuvek® jest wskazany do stosowania w leczeniu ran u chorych z DEB z mutacją lub mutacjami w genie <i>COL7A1</i> od urodzenia.

⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

**Dawkowanie i
sposób
przyjmowania**

Dawkowanie:

Leczenie produktem leczniczym Vyjuvek® powinien rozpoczynać personel medyczny mający doświadczenie w leczeniu chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Produkt leczniczy Vyjuvek® nakłada się na rany raz w tygodniu, małymi kroplami rozmieszczonymi w układzie przypominającym siatkę, w odstępach około 1 cm od siebie. Podanie produktu leczniczego za każdym razem do wszystkich ran może nie być możliwe. Zalecana całkowita maksymalna dawka tygodniowa dla dzieci do 3. roku życia wynosi 1 ml (2×10^9 PFU). Zalecana całkowita maksymalna dawka tygodniowa dla dzieci powyżej 3. roku życia, młodzieży i dorosłych wynosi 2 ml (4×10^9 PFU). Produkt leczniczy Vyjuvek® należy podawać do tych samych ran, dopóki się nie zamkną, a dopiero potem rozpoczynać leczenie nowych ran. W przypadku ponownego otwarcia się wcześniej leczonych ran cotygodniowe leczenie należy podawać przede wszystkim do takich ran. Jeśli nie ma otwartych ran, nie należy podawać produktu leczniczego Vyjuvek®. Poniższa tabela przedstawia dawkę referencyjną dla przybliżonej wielkości rany w przypadku dzieci, młodzieży i dorosłych.

Tabela 1. Dawka według pola powierzchni rany

Pole powierzchni rany (cm ²)*	Dawka (PFU) ^a	Objętość (ml)
<20	< 4×10^8	<0,2
od 20 do <40	od 4×10^8 do $<8 \times 10^8$	od 0,2 do <0,4
od 40 do 60	od 8×10^8 do $<1,2 \times 10^9$	od 0,4 do <0,6
od 60 do <200	od $1,2 \times 10^9$ do $<4 \times 10^9$	od 0,6 do <2

PFU — jednostki tworzące lysinę.

a: maksymalna dawka u dzieci poniżej 3. roku życia wynosi 1 ml (2×10^9 PFU).

W przypadku pominięcia dawki produkt leczniczy Vyjuvek® należy podać jak najszybciej, a następnie wznowić cotygodniowe dawkowanie.

Specjalne grupy chorych:

Chorzy w podeszłym wieku: U chorych w wieku ≥ 65 lat nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Sposób podawania:

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego: Ten produkt leczniczy zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie. Podczas przygotowywania, podawania i usuwania należy zachować odpowiednie środki ostrożności. Podczas kontaktu z produktem leczniczym Vyjuvek® należy stosować środki ochrony indywidualnej (np. rękawice, maskę i okulary ochronne). Kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać ani podawać produktu leczniczego Vyjuvek® i powinny unikać bezpośredniego kontaktu z leczonymi ranami lub opatrunkami tych ran.

Podanie wyłącznie na skórę w obrębie ran. Przed podaniem na skórę zawieszinę i żel należy rozmrozić, po czym zawieszinę wymieszać z żelem w warunkach aptecznych. Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania, okresu ważności po zmieszaniu, podawania, środków, które należy podjąć w razie przypadkowego narażenia, przenoszenia i usuwania produktu leczniczego Vyjuvek®. Produkt leczniczy Vyjuvek® powinien być podawany przez personel medyczny na terenie placówki opieki zdrowotnej (np. w klinice) lub w domu chorego. Jeśli personel medyczny uzna to za stosowne, produkt leczniczy Vyjuvek® może być również podawany przez przeszkolonych chorych lub opiekunów. Przed podaniem na skórę rany należy delikatnie oczyścić za pomocą środka, który nie zawiera składników wirusobójczych. Przed podaniem produktu leczniczego Vyjuvek® produkty lecznicze i maści nałożone w okolicy rany należy usunąć, a ranę oczyścić, aby nic nie ograniczało aktywności produktu leczniczego.

	Tabela 2. Instrukcja podawania Krok 1. Przed pierwszym podaniem strzykawkę do podawania produktu leczniczego Vyjuvek należy przygotować, pociągając tłok w dół i popychając go do góry, aż na końcu strzykawki zbierze się niewielka kropla produktu leczniczego Vyjuvek. Krok 2. Produkt leczniczy Vyjuvek należy podawać na wybraną ranę małymi kroplami w odstępach co około 1 cm od siebie (na szerokość opuszki palca), przy czym rany powinna dotykać wyłącznie kropla produktu leczniczego. Kontakt ze skórą powinien mieć wyłącznie żel. Nie należy dotykać skóry końcówką strzykawki, aby zapobiec zanieczyszczeniu żelu w strzykawce. Krok 3. Po podaniu produktu leczniczego Vyjuvek do rany należy nałożyć na nią opatrunek hydrofobowy. Opatrunek należy przyciąć do rozmiaru nieco przekraczającego wielkość rany, ale preferencje pacjentów w tym zakresie mogą być różne. Gdy krople produktu leczniczego Vyjuvek zostaną przykryte opatrunkiem hydrofobowym, na ranie powstanie cienka, równomierna warstwa produktu leczniczego Vyjuvek. Krok 4. Standardowy opatrunek należy przyciąć do rozmiaru większego niż wielkość opatrunku hydrofobowego. Standardowy opatrunek nakłada się na opatrunek hydrofobowy, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się żelu do innych obszarów ciała lub podczas bliskiego kontaktu. Opatrunek należy pozostawić na miejscu na około 24 godziny po nałożeniu produktu leczniczego Vyjuvek®. Po zdjęciu opatrunków zastosowanych po podaniu produktu leczniczego Vyjuvek® chory może kontynuować swoją dotychczasową metodę pielęgnacji ran.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	W ramach programu lekowego.
Działanie niepożądane	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (często, tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) były: dreszcze (ICD-10: R68.83), świąd (ICD-10: L29), kaszel (ICD-10: R05), nieżyt nosa (ICD-10: J00)*, rumień (ICD-10: L53) oraz wysypka (ICD-10: R21).
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<u>Identyfikowalność:</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego. <u>Rak płaskonabłonkowy:</u> Nie należy stosować produktu leczniczego Vyjuvek® do ran z potwierdzonym lub podejrzewanym rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego. Produkt leczniczy Vyjuvek® może być nadal stosowany na inne rany u chorych, u których rozwinie się SCC. <u>Transmisja czynnika zakaźnego:</u> Beremagene geperpavec nie ulega replikacji w komórkach i nie integruje się ani nie wchodzi w innego rodzaju interakcje z natywnym DNA. Chociaż <i>beremagene</i>

	<i>geperpavec</i> 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 <i>beremagene geperpavec</i> lub pomagające w zmianie opatrunku powinny stosować sprzęt ochronny. Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu ze użytymi 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. <u>Obserwacja długoterminowa:</u> Oczekuje się, że chorzy wezmą udział w wielonarodowym badaniu nieinterwencyjnym oceniającym długoterminowe bezpieczeństwo stosowania <i>beremagene geperpavec</i> w warunkach rzeczywistych. <u>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:</u> 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. <u>Ciąża:</u> Brak danych dotyczących stosowania <i>beremagene geperpavec</i> u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vyjuvek® w okresie ciąży. <u>Karmienie piersią:</u> Nie wiadomo, czy <i>beremagene geperpavec</i> 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. <u>Płodność:</u> Nie przeprowadzono badań nieklinicznych ani klinicznych w celu oceny wpływu <i>beremagene geperpavec</i> na płodność. <u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:</u> Produkt leczniczy Vyjuvek® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Vyjuvek® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.

Zródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Vyjuvek®*, *Obwieszczenie MZ [ChPL Vyjuvek®, Obwieszczenie MZ]*

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

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania B-VEC

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

- AWMSG⁵ (Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CDA-AMC (uprzednio CADTH, Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych)⁶ – <https://www.cda-amc.ca/>;
- HAS (Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.has-sante.fr>;
- NICE (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>;
- SMC (Szkockie Konsorcjum ds. Leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (Niemiecka Komisja Federalna Wspólna) – <https://www.g-ba.de/>;
- ZIN (Niderlandzki Instytut Ochrony Zdrowia) – <https://www.zorginstituutnederland.nl>.

Nie odnaleziono dotychczas opublikowanych rekomendacji refundacyjnych dla beremagene geperpavec. Zidentyfikowano jednak dokumenty potwierdzające postęp w krajowych procesach decyzyjnych w zakresie oceny tej technologii.

We Francji, 12 września 2024 r., agencja HAS przyznała B-VEC status dostępu wczesnego w leczeniu ran u osób w wieku ≥ 6 miesięcy z dystroficzną postacią EB z potwierdzoną mutacją w genie *COL7A1*. HAS uznała, że wskazanie dotyczy choroby ciężkiej, rzadkiej i wyniszczającej, charakteryzującej się znacznym wpływem na jakość życia chorego i jego rodziny, oraz że dostępne opcje terapeutyczne nie zapewniają wystarczającej skuteczności.

⁵ Funkcjonowanie AWMSG jest wspierane poprzez działalność walijskiego centrum ds. leków i toksykologii (AWTTC) w zakresie tworzenia rekomendacji oraz strategii dot. przepisywania leków i rozwoju opieki zdrowotnej [AWTTC 2024]

⁶ W maju 2024 r. kanadyjska agencja leków zmieniła nazwę z CADTH (ang. *Canada's Drug and Health Technology Agency*) na CDA-AMC (ang. *Canada's Drug Agency*-fr. *L'Agence des médicaments du Canada*) [CDA-AMC 2024]

Zastosowanie B-VEC oceniono jako innowacyjne ze względu na nowy mechanizm działania (miejscowa terapia genowa) oraz wykazano wyraźną przewagę nad placebo w zakresie gojenia ran i trwałości efektów terapeutycznych [HAS 2024]. Natomiast w 2025 roku Komitet ds. Przejrzystości HAS wydał pozytywną rekomendację refundacyjną dla produktu leczniczego Vyjuvek® w leczeniu ran u chorych na dystroficzną postać EB z mutacją w genie *COL7A1* od urodzenia. Stwierdzono, że Vyjuvek® zapewnia istotną korzyść kliniczną oraz umiarkowaną dodatkową wartość kliniczną w analizowanej populacji chorych [HAS 2025].

W Niemczech, G-BA poinformował 25 czerwca 2024 r., że na obecnym etapie nie widzi potrzeby podejmowania odrębnej decyzji w sprawie produktu leczniczego Vyjuvek®. Oznacza to, że lek może być stosowany bez żadnych dodatkowych warunków czy ograniczeń. G-BA nie wprowadził żadnych barier w dostępie do terapii, ale zastrzegł możliwość ponownego rozpatrzenia sprawy w przyszłości, jeśli pojawią się nowe dane [G-BA 2024]. W 2026 roku G-BA wydało pozytywną decyzję dotyczącą dodatkowej korzyści terapeutycznej dla produktu leczniczego Vyjuvek® stosowanego w leczeniu ran u chorych z DEB z mutacją w genie *COL7A1* od urodzenia. Jednocześnie uznano, że dostępne dane pozwalają jedynie na stwierdzenie „niewymiernej dodatkowej korzyści” (ang. *non-quantifiable additional benefit*), ponieważ zgromadzone dowody nie umożliwiają pełnej oceny wielkości korzyści klinicznej [G-BA 2026].

Równocześnie w Wielkiej Brytanii trwa obecnie ocena B-VEC prowadzona przez agencję NICE w ramach procedury oceny jednej technologii (STA). Ocenie podlega skuteczność kliniczna i efektywność kosztowa stosowania leku w leczeniu ran związanych z DEB. Opublikowanie ostatecznego stanowiska zaplanowano na 18.11.2026 r. [NICE 2026].

Dodatkowo na stronie ZIN odnaleziono informację o trwającym procesie oceny zasadności refundowania produktu leczniczego Vyjuvek® w analizowanej populacji chorych [ZIN 2026].

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
G-BA 2026	Pozytywna z niewymierną dodatkową korzyścią	Chorzy z dystroficzną postacią EB z mutacją w genie COL7A1 (leczenie od urodzenia)	Pozytywna decyzja dotycząca dodatkowej korzyści terapeutycznej dla produktu leczniczego Vyjuvek® stosowanego w leczeniu ran u chorych z DEB z mutacją w genie COL7A1 od urodzenia. Jednocześnie uznano, że dostępne dane pozwalają jedynie na stwierdzenie „niewymierną dodatkową korzyści” (ang. <i>non-quantifiable additional benefit</i>), ponieważ zgromadzone dowody nie umożliwiają pełnej oceny wielkości korzyści klinicznej. Uznanie dodatkowej korzyści oparto na wynikach badania GEM-3, w którym wykazano przewagę beremagene geperpavec nad placebo w zakresie całkowitego zamknięcia ran. U chorych na DEB uszkodzenie produkcji kolagenu VII prowadzi do przewlekłych trudno gojących się ran. Dlatego też G-BA uznało całkowite zamknięcie rany jako istotny bezpośrednio dla chorego efekt leczenia. Mimo wykazanej skuteczności G-BA odstąpiła od przeprowadzenia pełnej oceny bilansu korzyści i ryzyka z powodu zastosowanego w badaniu GEM-3 projektu <i>split-body</i>, w którym u tego samego chorego jedna rana była leczona aktywnie, a druga PLC. Dodatkowo ze względu na projekt badania wyniki jakości życia odnosili się do całego chorego, a nie do konkretnej lezonej rany. Nie można więc było przypisać obserwowanych zmian interwencji ani placebo. Analogiczny problem dotyczył również oceny bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane były raportowane na poziomie chorego, a nie pojedynczej rany, przez co nie można było wiarygodnie porównać leczenia aktywnego z placebo. Komitet G-BA uznał, że beremagene geperpavec zapewnia dodatkową korzyść terapeutyczną u chorych z DEB i mutacją COL7A1, ponieważ istotnie zwiększa odsetek całkowicie zagojonych ran w porównaniu z placebo. Jednocześnie nie było możliwe określenie wielkości tej korzyści.
HAS 2025	Pozytywna		Komitet ds. Przejrzystości HAS wydał pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Vyjuvek® (beremagene geperpavec) w leczeniu ran u chorych na dystroficzną postać EB z mutacją w genie COL7A1 od urodzenia. Dystroficzna postać EB jest ciężką, dziedziczną chorobą dermatologiczną powodującą bolesne pęcherze, świąd, rozległe uszkodzenia skóry, a jej ciężka postać może prowadzić do zagrożenia życia. Podkreślono również istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną – dostępne leczenie obejmujące wyłącznie zabiegi pielęgnacyjne skóry wykonywane przez pielęgniarki, opatrunki i materiały kontaktowe. W badaniu klinicznym GEM-3 wykazano skuteczność oraz bezpieczeństwo B-VEC w porównaniu z PLC: B-VEC istotnie statystycznie zwiększał odsetek chorych z całkowitym zamknięciem ran zarówno po 3, jak i 6 mies. leczenia;

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane dla B-VEC miały łagodny charakter i obejmowały głównie dreszcze oraz świąd. Wskazano dodatkowo brak solidnych danych dotyczących redukcji bólu, ograniczone dane w niektórych podgrupach chorych (dominującej postaci DEB, najcięższych uogólnionych postaci choroby), skuteczność dla populacji od urodzenia oparto częściowo na danych RWE, ponieważ badanie rejestracyjne obejmowało głównie chorych ≥1. r.ż. Komitet HAS uznał, że Vyjuvek® jest pierwszą terapią przyczynową stosowaną miejscowo u chorych na DEB z mutacją COL7A1, odpowiadającą na istotną niezaspokojoną potrzebę medyczną wykazującą istotną (<i>substantial</i>) korzyść kliniczną (Clinical Benefit, SMR) oraz zapewniającą umiarkowaną dodatkową wartość kliniczną (Clinical Added Value, CAV III / ASMR III) względem dotychczasowego postępowania, której profil skuteczności do bezpieczeństwa jest korzystny.

Kolory: kolorem zielonym oznaczono rekomendację pozytywną

5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Z dostępnych danych wynika, że nie istnieje obecnie żadna zarejestrowana terapia skuteczna w leczeniu chorych z dystroficzną postacią pęcherzowego oddzielania się naskórka, która mogłaby stanowić alternatywę dla leku Vyjuvek®. Produkt ten, zawierający *beremagene geperpavec*, jest pierwszą miejscową terapią genową ukierunkowaną na przyczynę choroby, działającą poprzez dostarczenie funkcjonalnego genu *COL7A1* do komórek skóry. Różni się mechanizmem działania od dotychczasowych objawowych metod leczenia. Wszystkie inne dostępne interwencje należy traktować jako terapię wspomagającą (BSC), stanowiącą aktualną praktykę kliniczną [UHN 2018, Gurevich 2022, Guide 2022, EMA 2025].

W ramach realizowanego świadczenia chory może korzystać z konsultacji lekarskich, otrzymywać leki, wyroby medyczne oraz żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, a także zaopatrzenie w opatrunki ujęte w wykazie refundacyjnym. Istnieje również możliwość dostarczenia tych produktów pod adres wskazany przez chorego. Na podstawie informacji zawartych w dokumentach źródłowych oraz aktualnych wytycznych dotyczących postępowania miejscowego u chorych z DEB, przedstawiono przykładowe interwencje wykorzystywane w ramach aktualnego postępowania klinicznego [Raport AOTMiT 2023]. Do najczęściej stosowanych metod należą m.in. opatrunki antyadhezyjne oraz miejscowe preparaty przeciwbakteryjne.

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

- opatrunek antyadhezyjny Mepitel®;
- sulfatiazol srebra.

5.1. Opis komparatorów

Aktualne postępowanie terapeutyczne w EB ma charakter objawowy i koncentruje się na właściwej pielęgnacji ran, obejmującej zapobieganie powstawaniu pęcherzy i minimalizowanie ryzyka zakażeń. W tym celu stosowane są specjalistyczne, nieprzywierające opatrunki oraz miejscowe preparaty przeciwbakteryjne.

W Polsce dostęp do opatrunków specjalistycznych dla chorych z EB jest zapewniony bezpłatnie na mocy zarządzenia nr 107/2024/DSOZ oraz 102/2019/DSOZ, w ramach *Wykazu leków refundowanych z listy A3 Wyroby medyczne dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*. Dodatkowo jako komparatory, wskazano także środki przeciwbakteryjne (np. sulfatiazol srebra), które są dostępne na receptę, lecz nieobjęte refundacją.

Wymienione powyżej leki stanowią jedynie przykłady terapii wskazanych przez eksperta w *Raporcie AOTMiT z 2023 roku*. Należy podkreślić, że leczenie objawowe i wspomagające powinno być indywidualnie dostosowane do obrazu klinicznego chorego [Raport AOTMiT 2023].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 8.
Charakterystyka wybranych terapii stosowanych w ramach BSC

Komparator	Sulfatiazol srebra [ChPL Argosulfan®]	Opatrunek antyadhezyjny, np. Mepitel® [Mepitel®]
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyki do stosowania zewnętrznego, sulfonamidy Kod ATC: D 06 BA 02	Emplastri microfibricum cellulosa
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.03.1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.01.2013 r. Podmiot odpowiedzialny: BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED	n/d Podmiot odpowiedzialny: Mölnlycke Health Care
Sposób działania	Mechanizm działania przeciwbakteryjnego sulfatiazolu srebrowego polega na hamowaniu wzrostu i podziału bakterii, poprzez konkurencyjny antagonizm z kwasem p-aminobenzoesowym i hamowaniu syntezy kwasu foliowego niezbędnego do biosyntezy nukleotydów purynowych u bakterii.	Opatrunki niechłonne do ran podatnych na uszkodzenie – siatkowe przekazujące wysięk do opatrunku wtórnego, posiadające dodatkowe właściwości funkcjonalne.

Komparator	Sulfatiazol srebra [ChPL Argosulfan®]	Opatrunek antyadhezyjny, np. Mepitel® [Mepitel®]
	Sulfatiazol srebrowy wykazuje szerokie spektrum działania w stosunku do licznych bakterii zarówno Gramdodatnich jak i Gram-ujemnych, w tym również wobec <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Sulfatiazol srebrowy wykazuje również działanie przeciw wirusom opryszczki pospolitej, ospy wietrznej i półpaśca. Zabezpiecza ranę oparzeniową przed zakażeniem, tworzy warstwę ochronną, zapewnia właściwą wilgotność a także przyspiesza gojenie rany.	
Zarejestrowane wskazanie	Krem stosuje się miejscowo w leczeniu zakażeń w przypadku oparzeń skóry wszystkich stopni (także popromiennych), odleżyn, przewlekłych owrzodzeń podudzi.	<i>Epidermolysis bullosa</i> , Przewlekłe owrzodzenia
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie:</u> <u>Stosowanie w przypadku oparzeń:</u> Oczyszczoną ranę oparzeniową należy pokryć, w warunkach aseptycznych, warstwą kremu o grubości 2-3 mm. Rana powinna być pokryta kremem przez cały czas leczenia. Jeżeli z jakiejś przyczyny część rany zostanie odsłonięta, miejsca odsłonięte należy pokryć świeżą warstwą kremu. Opatrunek na ranę nie jest konieczny, lecz można go założyć w uzasadnionych przypadkach. Krem należy stosować do czasu wygojenia rany lub wykonania przeszczepu skóry. <u>Stosowanie w leczeniu odleżyn oraz przewlekłych owrzodzeń podudzi:</u> Na miejsca zmienione chorobowo należy nałożyć cienką warstwę kremu 2-3 razy na dobę. Podczas stosowania na zakażone rany może pojawić się wysięk. Przed ponownym nałożeniem kremu należy wówczas przemyć ranę, np. wodnym roztworem kwasu borowego 3% lub wodnym roztworem chloroheksydyny 0,1%. <u>Sposób podawania:</u> Krem jest przeznaczony do stosowania na skórę. Można stosować bez opatrunku lub w opatrunkach zamkniętych.	Opatrunek Mepitel® ma siatkową, nieprzylegającą warstwę kontaktową umożliwiającą przepływ wysięku oraz zapewniającą mocowanie i ochronę tkanek. Opatrunek został zaprojektowany do stosowania w leczeniu różnego rodzaju ran wysiękowych, takich jak rozdarcia i otarcia skóry, rany po szwach, oparzenia niepełnej grubości skóry, rany szarpane, miejsca pobrania skóry do przeszczepu, owrzodzenia cukrzycowe stopy, żyłne i tętnicze owrzodzenia goleni. Opatrunek może być stosowany także na ranach bez wysięku, pęcherzach oraz do ochrony skóry wrażliwej i podatnej na urazy. Siatkowa struktura opatrunku Mepitel®, umożliwia, jeśli jest to klinicznie wskazane, stosowanie maści, które przenikają przez opatrunek do łożyska ran. Mepitel® można stosować w połączeniu z takimi produktami jak: Mesorb®, Mextra® Superabsorbent w przypadku ran o dużym wysięku oraz Tubifast® w celu mocowania, a także pod kompresjoterapią. Mepitel® można również stosować podczas NPWT.
Działania niepożądane	Bardzo słaba rozpuszczalność i słabe wchłanianie sulfatiazolu srebrowego przez uszkodzoną skórę zmniejszają możliwość wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania produktu. Podczas długotrwałego stosowania istnieje ryzyko wystąpienia ogólnych działań niepożądanych sulfonamidów, w tym: uszkodzenia nerek (ICD-10: N17, N18, N19) lub wątroby (ICD-10:	W badaniach klinicznych do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych opatrunku Mepitel® należały: świąd (ICD-10: L29), problemy z przyczepnością (ICD-10: T88.9), a rzadziej trądzik (ICD-10: L70), wysypki skórne (ICD-10: R21), reakcje alergiczne (ICD-10: T78.4), uczucie napięcia

Komparator	Sulfatiazol srebra [ChPL Argosulfan®]	Opatrunek antyadhezyjny, np. Mepitel® [Mepitel®]
	K71), agranulocytozy (ICD-10: D70), skazy krwotocznej (ICD-10: D69.9), niedokrwistości aplastycznej (ICD-10: D61.3) i hemolitycznej (ICD-10: D59.9), leukopenii (ICD-10: D72.8, D72.9), reakcji dermatologicznych i nadwrażliwości (ICD-10: L27.0, T88.7), np. zespołu Stevensa-Johnsona (ICD-10: L51.1), złuszczonego zapalenia skóry (ICD-10: L26).	(ICD-10: R20.8) i dyskomfort (ICD-10: R20.8).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.	Finansowanie w ramach Wykazu leków refundowanych z listy A3 <u>Poziom odpłatności</u> : bezpłatnie do limitu Wskazanie: <i>Epidermolysis bullosa</i> , przewlekłe owrzodzenia

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Argosulfan®, Mepitel®, Kuszaj 2024 oraz Obwieszczenia MZ [ChPL Argosulfan®, Mepitel®, Obwieszczenie MZ, Kuszaj 2024]

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z zaleceniami AOTMiT, ocena korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania danej technologii medycznej powinna opierać się na analizie punktów końcowych o istotnym znaczeniu klinicznym, które odzwierciedlają przebieg choroby oraz jakość życia chorych.

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

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

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

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

Terapia EB powinna koncentrować się na indywidualnych potrzebach chorego, dlatego regularna ocena stanu skóry i ogólnego stanu zdrowia stanowi istotny element zarówno monitorowania chorych, jak i dostosowywania schematu leczenia do zmieniających się objawów [Salavastru 2013].

W badaniach klinicznych dotyczących EB analizowane punkty końcowe mogą odnosić się zarówno do objawów zgłaszanych przez chorych, jak i obserwowanych przez lekarzy, takich jak: świąd, ból, zapobieganie tworzeniu się pęcherzy czy proces gojenia się ran. Rekomenduje się stosowanie takich punktów końcowych, które zostały zwalidowane i charakteryzują się odpowiednią czułością pomiarową [FDA 2019].

W ocenie skuteczności terapii kluczowe znaczenie mają punkty końcowe zgłaszane przez chorych oraz oceniane przez badaczy, ponieważ dostarczają istotnych informacji o codziennym funkcjonowaniu chorych i ich samopoczuciu. Nadal jednak brakuje jasno zdefiniowanych, standaryzowanych narzędzi do pomiaru objawów skórnych w EB z perspektywy chorego i klinicysty [FDA 2019].

W ramach ogólnych zaleceń dotyczących monitorowania przebiegu EB szczególną uwagę zwraca się na systematyczną ocenę kluczowych parametrów klinicznych. Do najważniejszych elementów należy ocena stanu odżywienia, obejmująca m.in. kontrolę wskaźnika masy ciała oraz analizę krzywych wzrostu w populacji pediatrycznej. Niezbędne jest także monitorowanie parametrów hematologicznych w celu wykrycia ewentualnej niedokrwistości, m.in. poprzez ocenę stężenia hemoglobiny. Nasilenie bólu i świądu powinno być określane z wykorzystaniem wizualnej analogowej skali (VAS), a stan psychiczny chorego powinien być oceniany pod kątem występowania objawów depresyjnych [Salavastru 2013].

W celu kompleksowej kontroli stanu zdrowia chorego zalecane jest okresowe wykonywanie badań laboratoryjnych, obejmujących morfologię krwi, parametry czynności nerek (m.in. azot mocznikowy we krwi, kreatynina, elektrolity), próby wątrobowe, a także ocenę stężenia albuminy, żelaza, folianów, witaminy B12, metabolitów witaminy D oraz markerów stanu zapalnego. Badanie ogólne moczu również stanowi element zalecanego monitorowania. W sytuacjach klinicznie uzasadnionych wskazane może być wykonanie posiewu z rany w celu potwierdzenia obecności zakażenia bakteryjnego [Salavastru 2013].

Zalecenia obejmują także regularną ocenę stanu narządów, szczególnie w zakresie możliwych powikłań ogólnoustrojowych EB. Należy przeprowadzać okresowe badania okulistyczne, ocenę układu sercowo-naczyniowego, urografię w kierunku zwężeń cewki moczowej oraz badanie densytometryczne w celu wykrywania osteoporozy [Salavastru 2013].

W przypadku podejrzenia określonego typu EB może być wskazana biopsja skóry ze świeżych zmian chorobowych (poniżej 12 godzin od powstania), barwiona metodą immunofluorescencji lub immunohistochemii. Umożliwia to wykrycie charakterystycznych nieprawidłowości w ekspresji białek strukturalnych skóry [Salavastru 2013].

6.1.1. Monitorowanie postępów choroby

W monitorowaniu skuteczności leczenia oraz ciężkości zmian skórnych zastosowanie znajdują liczne skale oceny klinicznej, m.in.:

- skala VAS (ang. *Visual Analog Scale*) – do oceny nasilenia bólu u chorych od 6. roku życia;
- skala FLACC-R (ang. *Face, Legs, Activity, Cry, Consolability – Revised*) – do oceny bólu u dzieci poniżej 6. roku życia;
- kwestionariusz EQ-5D-5L – do oceny ogólnej jakości życia;

- kwestionariusz Skindex-29 – do oceny jakości życia związanej ze stanem skóry;
- kryteria CTCAE v5.0 – do klasyfikacji i oceny nasilenia działań niepożądanych [Guide 2022].

Warto zaznaczyć, że całkowite zamknięcie przewlekłej, długo niegojącej się rany stanowi jeden z najbardziej obiektywnych i klinicznie istotnych punktów końcowych w ocenie skuteczności leczenia [Kern 2023].

W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Vyjuvek® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie – oceniana jako całkowite zamknięcie rany (100% reepitelializacja bez sączenia) w wybranych punktach czasowych (tydzień 22 i 24 lub tydzień 24 i 26), a także odsetek ran częściowo zagojonych ($\geq 75\%$) oraz czas do całkowitego wygojenia;
- trwałość odpowiedzi – definiowana jako utrzymywanie się całkowitego wygojenia tej samej rany w dwóch punktach czasowych (np. 3. i 6. miesiąc);
- objawy zgłaszane przez chorego – w szczególności nasilenie bólu podczas zmiany opatrunków, oceniane przy użyciu skali VAS (dla chorych ≥ 6 r.ż.) lub FLACC-R (dla chorych < 6 r.ż.);
- profil bezpieczeństwa – obejmujący monitorowanie częstości i rodzaju zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, reakcji miejscowych, a także ocenę immunogenności [Guide 2022].

Wskazane kategorie punktów końcowych odnoszą się bezpośrednio do analizowanej choroby i charakterystycznego dla niej przebiegu klinicznego. Odzwierciedlają one istotne z medycznego punktu widzenia aspekty problemu zdrowotnego i pozwalają na identyfikację potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami terapeutycznymi. Stanowią zatem podstawę do podejmowania uzasadnionych decyzji klinicznych i systemowych.

W przypadku prezentowania wyników w zakresie punktów końcowych, należy uwzględnić zastosowane metody postępowania z danymi brakującymi.

Analiza skuteczności leczenia obejmie najdłuższy dostępny okres obserwacji. Zgodnie z zaleceniami AOTMiT, w ostrych stanach zdrowotnych bez trwałych następstw wystarczające są dane z krótkoterminowej obserwacji. Natomiast w schorzeniach przewlekłych większą wartość mają dane uzyskane w dłuższym horyzoncie czasowym.

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

W sytuacji, gdy skuteczność kliniczna oceniana jest na podstawie surogatowych punktów końcowych, w dokumentacji należy przedstawić ich powiązanie z bezpośrednimi, istotnymi klinicznie wynikami. Walidacja takich punktów powinna być przeprowadzona w kontekście konkretnego problemu zdrowotnego, którego dotyczy ocena.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, punkty końcowe zdefiniowane wyłącznie na etapie analiz *post-hoc* nie powinny być włączane do podstawowej analizy skuteczności. Dane pochodzące z analiz *post-hoc* mogą być uwzględnione jedynie w przypadkach szczególnie uzasadnionych, np. przy analizie określonych podgrup chorych, przy czym ich interpretacja powinna być prowadzona z zachowaniem ostrożności.

W przypadku zastosowania złożonych punktów końcowych, możliwe jest ich uwzględnienie w analizie jedynie wtedy, gdy zostały one uprzednio określone w protokole badania. W takiej sytuacji należy raportować nie tylko wynik dla całego punktu złożonego, ale również oddzielnie dla każdego z jego komponentów, niezależnie od osiągnięcia istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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* [Rozporządzenie MZ].

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

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

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

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

7.1. Kierunki analiz – PICOS

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

Tabela 9.
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 <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.
Komparatory	BSC ⁷ 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 poglądowe
	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 ⁸).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Publikacje niezgodne z założeniami.
	Publikacje pełnotekstowe.	

⁷ najlepsze leczenie wspomagające

⁸ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	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 założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

Tabela 10.

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

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7 i 5.

8. Spis tabel

Tabela 1. Wskaźnik zapadalności i chorobowości na DEB w Polsce (dane z 2023 r.)	27
Tabela 2. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia ran w EB	31
Tabela 3. Zestawienie substancji antyseptycznych stosowanych do leczenia ran w Polsce	45
Tabela 4. Wskazania do zastosowania poszczególnych substancji antyseptycznych w różnych sytuacjach klinicznych	46
Tabela 5. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	49
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Vyjuvek®	64
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji	70
Tabela 8. Charakterystyka wybranych terapii stosowanych w ramach BSC	74
Tabela 9. Schemat PICOS	82
Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	84

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat przedstawiający zlokalizowanie poszczególnych typów EB.....	14
Rysunek 2. Schemat warstw skóry z zaznaczeniem lokalizacji zmian w EBS, JEB i DEB	16
Rysunek 3. Wpływ niedoboru kolagenu typu VII na integralność połączenia skórno-naskórkowego w DEB.....	18
Rysunek 4. Objawy kliniczne zlokalizowanej postaci DDEB	22
Rysunek 5. Objawy kliniczne odmiany ciężkiej RDEB	23
Rysunek 6. Powikłania i częstość ich występowania u chorych na RDEB	25
Rysunek 7. Istotność potrzeb zdrowotnych u chorych z EB według kwestionariusza PNQ ...	57
Rysunek 8. Wpływ terapii B-VEC na odbudowę połączenia skórno-naskórkowego poprzez rekonstrukcję włókien zakotwiczących	61
Rysunek 9. Odsetek całkowicie zagojonych ran pierwotnych po 3 i 6 miesiącach leczenia B-VEC w porównaniu z BSC (populacja według zamiaru leczenia – ITT)	61

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Atanasova 2019	Atanasova V., Whitfield M.J., Riley C., i in., <i>Thrombospondin-1 Is a Major Activator of TGF-β Signaling in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Fibroblasts</i> , Journal of Investigative Dermatology. 2019;139(7):1497–1505
Baardman 2021	Baardman R., Yenamandra V., Duipmans J. i in. <i>Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed?</i> Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021;35(4):995–1006.
Bardhan 2020	Bardhan A., Bruckner-Tuderman L., Chapple ILC. i in. <i>Epidermolysis bullosa</i> . Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):1–27.
Bodemer 2022	Bodemer C., Soussand L., Sandrin A. i in. <i>French data on the epidemiology and expert healthcare network for epidermolysis bullosa</i> . Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2022
Bruckner 2020	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.
ChPL Argosulfan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Argosulfan®
ChPL Vyjuvek®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyjuvek®
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
Cleveland 2022	Cleveland Clinic, Epidermolysis Bullosa, Last reviewed on 26.05.2022
DEBRA 2023	Debra UK, <i>Epidermolysis Bullosa Patient Insights</i> , Synergy Healthcare Research June 2023
Denyer 2016	Denyer J., Foster L., Turner J., <i>Praktyczne porady dotyczące postępowania z noworodkami i niemowlętami chorymi na różne postacie pęcherzowego oddzielenia naskórka (Epidermolysis Bullosa)</i> , Fundacja EB 2016
Diem 2020	Diem A., Wertheim-Tysarowska K., Málka M. i in., <i>Epidermolysis bullosa. Przewodnik dla chorych i rodziców</i> , EB Polska 2020
EMA EPAR 2022	EMA, Filsuvez (birch bark extract), An overview of Filsuvez and why it is authorized in the EU, EMA/239723/2022
EMA EPAR 2025	EMA, Assessment report, Vyjuvek, 27 February 2025, EMA/98574/2025
EMA komunikat Vyjuvek	EMA, <i>First topical gene therapy treatment for dystrophic epidermolysis bullosa</i> , 28 February 2025
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 2019	FDA, <i>Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations Guidance for Industry</i> , June 2019
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

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>Feinstein 2022</i>	Feinstein JA., Bruckner AL., Chastek B. i in. <i>Clinical characteristics, healthcare use, and annual costs among patients with dystrophic epidermolysis bullosa</i> . Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):367.
<i>Fine 2004</i>	Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M., Suchindran C. <i>Inherited epidermolysis bullosa and the risk of death from renal disease: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry</i> . American Journal of Kidney Diseases. 2004;44(4):651–660
<i>Fine 2009</i>	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
<i>Fine 2010</i>	Fine J.-D., <i>Inherited epidermolysis bullosa</i> , Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010;5:12:1-17
<i>Fine 2016</i>	Fine J.-D., <i>Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry</i> , JAMA Dermatology. 2016;152:1231–1238
<i>Fulchand 2021</i>	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
<i>Goldschneider 2014</i>	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
<i>Guerra 2017</i>	Guerra L., Odorisio T., Zambruno G., i in. <i>Stromal microenvironment in type VII collagen-deficient skin: The ground for squamous cell carcinoma development</i> . Matrix Biology. 2017;63:1–10
<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>Gurevich 2022</i>	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>Harvey 2022</i>	Harvey N., Youssefian L., Saeidian AH. i in. <i>Pathomechanisms of epidermolysis bullosa: Beyond structural proteins</i> . Matrix Biology. 2022;110:91–105.
<i>Has 2020</i>	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
<i>Has 2023</i>	Has C., Hess M., Anemüller W., i in., <i>Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Germany</i> , Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2023;37:402–410
<i>Horcajada 2019</i>	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
<i>Hou 2021</i>	Hou PC., Wang HT., Abhee S. i in. <i>Investigational Treatments for Epidermolysis Bullosa</i> . Am J Clin Dermatol. 2021;22(6):801–17.
<i>Kern 2019</i>	Kern J.S., Schwieger-Briel A., Löwe S., i in. <i>Oleogel-S10 Phase 3 study “EASE” for epidermolysis bullosa: study design and rationale</i> . Trials. 2019;20(1):571
<i>Kern 2023</i>	Kern JS., Sprecher E., Fernandez MF. i in. <i>Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study</i> . Br J Dermatol. 2023;188(1):12-21.
<i>Khanna 2024</i>	Khanna D., Bardhan A., <i>Epidermolysis Bullosa</i> , StatPearls January 11, 2024
<i>Klasyfikacja ICD-10</i>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012?url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2llLmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWVnKMTAvMdBDRDEw (data dostępu: 05.12.2025 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Kuhl 2016	Kühl T., Mezger M., Hausser I., i in. <i>Collagen VII Half-Life at the Dermal-Epidermal Junction Zone: Implications for Mechanisms and Therapy of Genodermatoses</i> , Journal of Investigative Dermatology. 2016;136(6):1116–23
Kuszaj 2024	Kuszaj O., Day M., Wronski M. i in., <i>Mepitel film for the prevention of radiation dermatitis: A comprehensive review of its efficacy, side effects, physics measurements, patient- and clinician-reported outcomes</i> . Asia Pac J Oncol Nurs. 2024, 31;11(8):100530.
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 Characterization and Outcomes Database</i> . Pediatric Dermatology. 2021;38(1):119–124
Mariath 2020	Mariath LM., Santin JT., Schuler-Faccini L. i in. <i>Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects</i> . An Bras Dermatol. 2020;95:551–69.
Marinkovich 2022	Marinkovich MP, et al. Oral presentation at 2022 Society for Investigative Dermatology (SID) Annual Meeting. May 18-21, 2022. Portland, OR, USA.
Mellerio 2010	Mellerio J.E. <i>Infection and colonization in epidermolysis bullosa</i> . Dermatologic Clinics. 2010;28(2):267–269
Mellerio 2020	Mellerio J.E., El Hachem M., Bellon N., i in., <i>Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European reference network for rare skin diseases</i> , Orphanet Journal of Rare Diseases. 2020;15:142
Mellerio 2023	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
Mepitel®	Mepitel®, Produkty i rozwiązania, Molnlycke 2023
MP 2017	Maciejewska J., <i>Wrodzone pęcherzowe oddzielanie się naskórka</i> , Medycyna Praktyczna 31.08.2017
Nystrom 2021	Nyström A., Bruckner-Tuderman L., Kiritsi D. <i>Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Secondary Disease Mechanisms and Disease Modifiers</i> , Frontiers in Genetics. 2021;12:767959
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.
Petrof 2022	Petrof G., Papanikolaou M., Martinez A.E., i in. <i>The epidemiology of epidermolysis bullosa in England and Wales: data from the national epidermolysis bullosa database</i> , British Journal of Dermatology. 2022;186:843–8
Pfendner 2006	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.
Raport AOTMiT 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Filsuvez (ekstrakt z gatunków Betula pendula Roth, Betula pubescens Ehrh.) we wskazaniu: leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u chorych w wieku 6 miesięcy i starszych. Opracowanie analityczne, Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego 2023, 8:1-62
Rozporządzenie MZ 2023	<i>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu</i>
Rybkowska 2021	Rybkowska K., <i>Terapia i profilaktyka ran w przebiegu pęcherzowego oddzielania się naskórka (Epidermolysis bullosa)</i> , Forum Leczenia Ran 2021, https://forumleczeniaraan.pl/terapia-i-profilaktyka-ran-w-przebiegu-pecherzowego-oddzielania-sie-naskorka-epidermolysis-bullosa/ (data dostępu: 08.12.2025 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Salavastru 2013	Salavastru CM., Sprecher E., Panduru M. i in. <i>Recommended strategies for epidermolysis bullosa management in Romania</i> . Maedica (Bucur). 2013;8(2):200–5.
Schröder 2021	Schröder NHB., Korte EWH., Duipmans JC. i in. <i>Identifying Epidermolysis Bullosa Patient Needs and Perceived Treatment Benefits: An Explorative Study Using the Patient Benefit Index</i> . J Clin Med. 2021;10(24):5836.
South 2023	South A.P., Laimer M., Gueye M. i in., <i>Type VII Collagen Deficiency in the Oncogenesis of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Dystrophic Epidermolysis Bullosa</i> . J Invest Dermatol. 2023 Nov;143(11):2108-2119
Tabor 2017	Tabor A., Pergolizzi J.V. Jr., Marti G., i in. <i>Raising Awareness Among Healthcare Providers about Epidermolysis Bullosa and Advancing Toward a Cure</i> . Journal of Clinical Aesthetic Dermatology. 2022;15(5):S13–S20
Tang 2021	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
Ustawa 2011	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.)
Wilkinson 2020	Wilkinson H.N., Hardman M.J. <i>Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes</i> . Open Biology. 2020;10(9):200223
Zarządzenie 46/2026/DSOZ	Zarządzenie nr 46/2026/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2026 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspecjalistyczne. Dostępne online: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenie-nr-46-2026-DSOZ (data dostępu: 31.07.2026 r.)
Zarządzenie 74/2026/DSOZ	Zarządzenie nr 74/2026/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 lipca 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspecjalistyczne. Dostępne online: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenie-nr-74-2026-DSOZ (data dostępu: 31.07.2026 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
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.
ERN 2021	Has C., El Hachem M., Bučková H. i in. <i>Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases</i> . J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(12):2349–60.
G-BA 2026	G-BA, <i>Pharmaceuticals Directive/Annex XII: Beremagen Geperpavec (wound treatment for dystrophic epidermolysis bullosa, all age groups)</i> , 2026
G-BA 2024	Wspólny Federalny Komitet (G-BA). <i>Informacja G-BA dotycząca wyniku konsultacji w sprawie potrzeby wydania decyzji zgodnie z §136a ust. 5 SGB V: Beremagene geperpavec w leczeniu epidermolysis bullosa</i> . 25 czerwca 2024 r.
HAS 2025	Haute Autorité de Santé, <i>VYJUVEK 5 x 10² PFU per ml Transparency Committee's conclusions</i> , 2025
HAS 2024	Haute Autorité de Santé. <i>Decyzja nr 2024.0236/DC/SEM z dnia 12 września 2024 r. Kolegium Haute Autorité de Santé przyznająca wczesny dostęp do produktu leczniczego Beremagene Geperpavec (B-VEC)</i>
NICE 2026	NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10868 (data dostępu: 30.07.2026 r.)
PTLR 2020	Sopata M., Jawień A., Mroziakiewicz-Rakowska B. i in., <i>Wytyczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych – przegląd dostępnych substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu ran. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran</i> , Leczenie Ran 2020; 17(1): 1-21

Referencja	Opis bibliograficzny
PTLR 2023	Sopata M., Mrozikiewicz-Rakowska B., Jawień A., i in. <i>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran – postępowanie przeciwdrobnoustrojowe w ranie skolonizowanej, z cechami infekcji i zagrożonej infekcją w erze antybiotykooporności</i> . <i>Leczenie Ran</i> . 2023;20(3):71–90
Saad 2024	Saad R., Duipmans J., Yerlett N. i in., <i>Neonatal epidermolysis bullosa: a clinical practice guideline</i> . <i>Br J Derm.atol</i> . 2024; 190(5):636-656
ZIN 2026	ZIN, https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/zintuigen-huid-en-haar/gvs-advies-beremagene-geperpavec-vyjuvek-voor-de-behandeling-van-epidermolysis-bullosa , (data dostępu: 30.07.2026 r.)