



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Vyjuvek (beremagene geperpavec)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie dystroficznego pęcherzowego oddzielania się
naskórka (ICD-10: Q81.2)”

Analiza weryfikacyjna

OTLI.4131.3.2026

Data ukończenia: 3 września 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Krystal Biotech Netherlands, B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Krystal Biotech Netherlands, B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902; z 2025 r., poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Krystal Biotech Netherlands, B.V.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902; z 2025 r., poz. 1844) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902; z 2025 r., poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902; z 2025 r., poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

AAD	Amerykańska Akademia Dermatologii (American Academy of Dermatology)
ADR	działania niepożądane (adverse drug reaction)
AE	analiza ekonomiczna
AE	zdarzenia niepożądane (adverse event)
AEMS	FDA Adverse Event Monitoring System
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
B-VEC	beremagene geperpavec
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	coronavirus disease 2019
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDEB	dominujące pęcherzowe oddzielanie się naskórka (dominant dystrophic epidermolysis bullosa)
DEB	pęcherzowe oddzielanie się naskórka (dystrophic epidermolysis bullosa)
DEBRA	Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association
EB	pęcherzowe oddzielanie się naskórka (epidermolysis bullosa)
EBS	epidermolysis bullosa simplex
EFTA	European Free Trade Association
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem – 5 wymiarów (European Quality of Life 5-Dimensions)
EQ-5D-5L	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem – 5 wymiarów, 5 poziomów odpowiedzi (European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level questionnaire)
ERN	Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Skóry (European Reference Network for Rare Skin Diseases)
EU	Unia Europejska (European Union)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FLACC-R	Face Legs Activity Cry and Consolability-Revised
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor)
HAS	Haute Autorité de Santé
HST	technologia wysoce wyspecjalizowana (Highly Specialised Technology)
HSV-1	wirus opryszczki pospolitej typu 1 (herpes simplex virus)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IHE	Institute of Health Economics
ITT	zgodne z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)
KE	Komisja Europejska
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (least squares)
LSMD	różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (least squares mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NORD	National Organization for Rare Disorders
NPWT	terapia podciśnieniowa (negative pressure wound therapy)
OLE	otwarte przedłużenie badania (open-label extension)
PFU	jednostki tworzące łysinkę (plaque forming unit)
PHMB	poliheksanidyna (polyhexamethylene biguanide)
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PO	poziom odpłatności
PRO	wyniki zgłaszane przez pacjentów (patient-reported outcome)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTLR	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran
PVP-I	powidon jodu (povidone-iodine)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RDEB	recesywne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (recessive dystrophic epidermolysis bullosa)
RDEB-NS	dystroficzna, recesywna pęcherzowego oddzielania się naskórka, odmiana inna niż ciężka (non-severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa)
RDEB-S	dystroficzna, recesywna pęcherzowego oddzielania się naskórka, odmiana ciężka (severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RMP	plan zarządzania ryzykiem (Risk Management Plan)
RoB	Risk of bias Tool
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	rzeczywista praktyka kliniczna (real-world evidence)
SCC	rak płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLC	technologia lipidokoloidowa (technology lipido-colloid)
TLI	technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności
TSQM-9	kwestionariusz satysfakcji z leczenia, 9 pytań (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, 9 items)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UMC	Centrum Monitorowania w Uppsali (Uppsala Monitoring Centre)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WE	Wspólnota Europejska
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.1.2. Ocena badań	22
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	23
4.1.2. Wyniki analizy skuteczności	24
4.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
4.1.4. Dodatkowe informacje	29
5. Ocena analizy ekonomicznej	30
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	30
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	30
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	31
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	32
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	32
5.2.2. Wyniki analizy progowej	33
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	33
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	35
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	37
6. Ocena analizy wpływu na budżet	38
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	38
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	38
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	38
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	39
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	39
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	40
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	41

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	42
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	43
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	45
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	47
10.	Źródła	49

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.07.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.316.2026.21.ZLE

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Vyjuvek, seremagene geperpavec, zawiesina i podłoże żelowe do sporządzania żelu, PFU/ml, 1 fiolka 1 ml zawiesiny + 1 fiol. 1,5 ml żelu, GTIN: 0415019787729
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka (ICD-10: Q81.2)

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Krystal Biotech Netherlands, B.V.

Atrium Gebouw

Strawinskylaan 3051

Amsterdam 1077 ZX

Holandia

Wnioskodawca

Krystal Biotech Netherlands, B.V.

Atrium Gebouw

Strawinskylaan 3051

Amsterdam 1077 ZX

Holandia

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Vyjuvek (beremagene geperpavec) w leczeniu ran u pacjentów od urodzenia z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) z mutacją lub mutacjami w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1), w ramach nowego programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Vyjuvek jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. Nie zaproponowano mechanizmu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Vyjuvek (beremagene geperpavec)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDS [PLN]
Bez RSS	Vyjuvek, 1 fiol. 1 ml zawiesziny + 1 fiol. 1,5 ml żelu						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Produkt leczniczy Vyjuvek był przedmiotem oceny AOTMiT w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), w wyniku której został uwzględniony w wykazie opublikowanym 10 marca 2026 r. Beremagene geperpavec nie został włączony na listę technologii o wysokim poziomie innowacyjności opublikowaną przez Ministerstwo Zdrowia 12 czerwca 2026 r.³

Problem zdrowotny⁴

Dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (DEB) jest ciężką, ultraradką chorobą genetyczną spowodowaną mutacjami w genie COL7A1 kodującym kolagen typu VII. Choroba może być dziedziczona autosomalnie dominująco (ang. *dominant dystrophic epidermolysis bullosa*, DDEB) lub recesywnie (ang. *recessive dystrophic epidermolysis bullosa*, RDEB). Objawy występują zwykle od urodzenia i obejmują nawracające uszkodzenia, pęcherze oraz bliznowacenie skóry i błon śluzowych, w tym jamy ustnej, przełyku, układu moczowo-płciowego oraz narządu wzroku.

W momencie nadania statusu choroby sieroczej częstość występowania DEB w Unii Europejskiej szacowano na ok. 0,7/10 000 osób, co odpowiadało populacji ok. 36 tys. chorych w całej UE. W Polsce, zgodnie z danymi z 2023 roku, na pęcherzowe oddzielanie naskórka choruje 100 osób, z czego 70 stanowią dzieci i młodzież. Roczna liczba nowych zachorowań w Polsce w przypadku RDEB szacowana jest na 1/50 000 urodzeń⁵.

DEB wiąże się z występowaniem licznych powikłań, w tym przewlekłego bólu, świądu, niedokrwistości, zakażeń, przykurczów, zwężeń przełyku, zaburzeń odżywiania oraz powikłań okulistycznych. U noworodków rozległe uszkodzenia skóry zwiększają ryzyko zgonu z powodu zakażeń, natomiast w dalszym przebiegu choroby mogą prowadzić m.in. do zahamowania wzrostu, utraty wzroku czy niewydolności nerek.

Rokowanie zależy od podtypu choroby. RDEB wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju raka płaskonabłonkowego skóry (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC), szacowanym na ok. 75%, oraz istotną śmiertelnością – blisko 10% pacjentów umiera przed 10. rokiem życia, niemal 40% przed ukończeniem 20 lat, a 72% nie dożywa 30. roku życia. Pacjenci z DDEB zazwyczaj osiągają długość życia zbliżoną do populacji ogólnej.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, leczenie chorych z DEB opiera się na interdyscyplinarnym podejściu, które koncentruje się na pielęgnacji ran, łagodzeniu dolegliwości związanych ze świądem i bólem oraz postępowaniu przeciwnieinfekcyjnym. W objawowym leczeniu pacjentów wykorzystuje się atraumatyczne opatrunki, tj. nieprzywierające opatrunki z warstwą kontaktową, opatrunki piankowe, hydrożelowe i alginianowe. Z kolei

³ Ministerstwo Zdrowia, Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 11.06.2026 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-11062026> [dostęp: 31.08.2026].

⁴ Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, Vyjuvek, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2026 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2026/OTLI.425.1.2025.5%20TLI%20Vyjuvek%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 27.07.2026].

⁵ Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, Filsuvez, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2023 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/8_Filsuvez_REOPTR.pdf [dostęp: 31.08.2026].

w leczeniu bólu i świądu stosuje się leki przeciwbólowe, w tym opioidy oraz leki stosowane w bólu neuropatycznym, a także metody nefarmakologiczne. W najnowszych wytycznych wskazano również beremagene geperpavec jako dodatkową opcję terapeutyczną w leczeniu ran u pacjentów z RDEB, natomiast wśród dostępnych metod miejscowego leczenia ran wymieniono także żel zawierający triterpeny brzożowe. Ponadto, ze względu na ryzyko rozwoju zmian nowotworowych wytyczne zalecają regularne monitorowanie stanu skóry chorych.

Komparator wybrany przez wnioskodawcę stanowi leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) rozumiane jako brak leczenia przyczynowego. Biorąc pod uwagę charakter choroby, aktualnie refundowane opcje terapeutyczne obejmujące min. opatrunki oraz leki przeciwbólowe, a także brak dostępnego leczenia przyczynowego, wybór BSC jako komparatora należy uznać za zasadny.

Zgodnie z opinią prof. Owczarka aktualnie stosowaną alternatywną technologię medyczną stanowią przede wszystkim opatrunki oraz postępowanie zgodne z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran (PTLR). Niewielka liczba pacjentów stosuje Filsuvez (ekstrakt z kory brzożowej), w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Również prof. Narbutt wskazała, że aktualne postępowanie opiera się głównie na stosowaniu różnego rodzaju opatrunków, natomiast w przypadku powikłań obejmuje również antybiotykoterapię, żywienie pozajelitowe oraz opiekę wielospecjalistyczną.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie:

- **prof. dr hab. n. med. Witolda Damiana Owczarka**, Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii;
- **prof. dr hab. n. med. Joanny Narbutt**, Kierowniczki Kliniki Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W opinii prof. Owczarka obecnie dostępne opcje terapeutyczne w DEB mają charakter wyłącznie objawowy i obejmują przede wszystkim stosowanie opatrunków. Ekspert wskazał, że niewielka liczebność populacji oraz wymóg potwierdzenia mutacji COL7A1 ograniczają ryzyko niewłaściwego stosowania ocenianej technologii. Jednocześnie zwrócił uwagę na potencjalne wyzwania organizacyjne związane z prowadzeniem terapii, obejmujące konieczność odpowiedniego przeszkolenia personelu i opiekunów oraz dokumentowanie powierzchni ran i dawkowania leku. W opinii eksperta zasadne byłoby utworzenie wyspecjalizowanych ośrodków oraz rejestru pacjentów z EB. Prof. Owczarek oszacował również, że około 90% pacjentów objętych programem lekowym będą stanowili chorzy z RDEB.

W odpowiedzi na pytanie analityków dotyczące możliwości dzielenia przygotowanego produktu leczniczego pomiędzy pacjentami prof. Owczarek wskazał, że rozwiązanie takie jest organizacyjnie możliwe, jednak jego praktyczne zastosowanie będzie zależało od liczby pacjentów leczonych w danym ośrodku, charakterystyki ran oraz możliwości synchronizacji wizyt. Ekspert nie był w stanie oszacować odsetka pacjentów, którzy mogliby zostać objęci takim rozwiązaniem.

Prof. Narbutt wskazała, że aktualne stosowane opcje leczenia obejmują przede wszystkim opatrunki, a w przypadku powikłań również antybiotyki, żywienie pozajelitowe oraz opiekę wielospecjalistyczną. Jednocześnie zwróciła uwagę, że obecne postępowanie terapeutyczne nie zapewnia gojenia ran oraz nie stanowi profilaktyki raku kolczystokomórkowego. Zdaniem ekspertki leczenie z wykorzystaniem ocenianej technologii będzie prowadzone w ośrodkach specjalistycznych co w konsekwencji ograniczy ryzyko nadużyć.

W odniesieniu do możliwości dzielenia przygotowanego produktu leczniczego pomiędzy pacjentami, prof. Narbutt wyraziła opinię, że najkorzystniejszym rozwiązaniem byłoby leczenie w warunkach domowych. Jednocześnie wskazała, że fiołka może być dzielona, jeśli jest to zgodne z ChPL.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono publikacje dotyczące badania rejestracyjnego GEM-3, jednoramiennego otwartego przedłużenia badania GEM-3 (ang. *open-label extension*, OLE), a także 3 publikacje wtórne oraz 6 dokumentów do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Kluczowe dowody naukowe dla oceny efektywności klinicznej beremagene geperpavec (B-VEC) stanowią wyniki badania GEM-3 oraz OLE.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy (GEM-3) oceniano skuteczność B-VEC w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku 6 miesięcy lub starszych, z dystroficznym pęcherzowym

oddzielaniem się naskórka (DEB) z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1). U każdego chorego wybrano jedną parę ran, dopasowanych pod względem wielkości, lokalizacji oraz wyglądu. Jedna rana była leczona produktem B-VEC, a druga placebo. Pacjenci mieli możliwość stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w przypadku obu ran. Czas leczenia w badaniu wyniósł 26 tygodni.

Zastosowanie B-VEC wiązało się z istotnym statystycznie wyższym odsetkiem całkowicie zagojonych ran w porównaniu z placebo zarówno w okresie 3, jak i 6 miesięcy terapii. Odpowiednio 70,6% vs. 19,7% ($p < 0,001$) oraz 67,4% vs. 21,6% ($p = 0,002$).

Na podstawie analizy *post hoc* wykazano utrzymującą się trwałość odpowiedzi terapeutycznej, zdefiniowaną jako całkowite zamknięcie rany zarówno po 3, jak i po 6 miesiącach, która wystąpiła w 49,7% ran poddanych działaniu preparatu B-VEC oraz w 7,1% ran, w których zastosowano placebo. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p = 0,002$).

Zmianę nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków oceniano za pomocą skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) u chorych w wieku 6 lat i starszych oraz skali FLACC-R (ang. *Face, Legs, Activity, Cry, Consolability – Revised*) u dzieci poniżej 6. roku życia. Wyniki analizy skali VAS wykazały korzystniejszy wpływ ocenianej interwencji na redukcję bólu podczas zmiany opatrunków w porównaniu z wartością początkową niż w grupie placebo, jednak przy stosunkowo niewielkiej wielkości efektu. Różnice średnich obliczonych metodą LS (ang. *least squares*) pomiędzy B-VEC a placebo dla wyników zmiany nasilenia bólu rany względem wartości wyjściowej były istotne statystycznie w 22. tyg. ($p = 0,016$), a nie osiągnęły istotności w tyg. 24. ($p = 0,058$) i 26. ($p = 0,072$). Nie sformułowano wniosków dotyczących nasilenia bólu ocenianego za pomocą skali FLACC-R u dzieci poniżej 6. roku życia ze względu na niewielką liczebność próby ($n = 4$).

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L i Skindex-29. Po 6 miesiącach leczenia u większości chorych obserwowano poprawę lub brak pogorszenia jakości życia w EQ-5D-5L, natomiast wyniki Skindex-29 pozostawały na ogół stabilne względem wartości wyjściowych. Interpretację wyników ograniczał krótki okres obserwacji oraz brak możliwości leczenia wszystkich ran przy użyciu B-VEC.

Długoterminową skuteczność B-VEC oceniano w otwartej fazie przedłużonego badania klinicznego (OLE), w którym mediana czasu leczenia wyniosła 81 tygodni. Wśród chorych kontynuujących terapię B-VEC całkowite zamknięcie ran obserwowano u 61,1% do 89,5% pacjentów w kolejnych punktach oceny przeprowadzanych po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia, co było spójne z wynikami badania GEM-3.

W badaniu obserwowano poprawę jakości życia do 104. tygodnia, wyrażoną wzrostem wyniku EQ VAS oraz spadkiem wyniku całkowitego kwestionariusza Skindex-29. Należy jednak zauważyć, że interpretację wyników ogranicza przedwczesne zakończenie badania oraz mała liczba ocen w późniejszym okresie obserwacji. Pomimo obserwowanej poprawy, nasilenie objawów oceniane za pomocą Skindex-29 nadal odpowiadało ciężkiemu przebiegowi choroby.

Wyniki kwestionariusza TSQM-9 wskazują, że ogólny poziom satysfakcji z leczenia B-VEC pozostawał wysoki i względnie stabilny, choć w grupie pacjentów kontynuujących terapię odnotowano pewne obniżenie wyników w domenie ogólnej satysfakcji. Interpretację przedstawionych wyników ograniczają niewielkie liczebności grup oraz zmniejszająca się w czasie liczba wypełnionych kwestionariuszy.

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należy przede wszystkim niewielka liczebność populacji objętej leczeniem oraz ograniczony okres obserwacji, co utrudnia ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Dodatkowo, zastosowany w badaniu GEM-3 schemat porównania wewnątrzsobniczego ogranicza możliwość bezpośredniego porównania wyników względem komparatora w zakresie jakości życia oraz występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu klinicznym GEM-3 jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*, AE) wystąpiły u ok. 58% pacjentów. Większość obserwowanych zdarzeń miała charakter łagodny (ok. 48%). Ciężkie AE wystąpiły u ok. 10% chorych. Zareportowano jedno AE związane z zastosowaniem B-VEC, którym był rumień skóry o łagodnym stopniu nasilenia.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały raka kolczystokomórkowego, świąd oraz dreszcze (po ok. 10% każde), a także katar, kaszel, rumień i wysypkę (po ok. 7% każde). Należy podkreślić, że wszystkie zgłoszenia dotyczące raka kolczystokomórkowego dotyczyły miejsc, które nie były bezpośrednio narażone na działanie ocenianego leku.

Nie wykazano wpływu obecności przeciwciał przeciwko wirusowi opryszczki pospolitej typu 1 (ang. *herpes simplex virus*, HSV-1) i kolagenowi typu VII w surowicy pacjentów na bezpieczeństwo stosowania B-VEC.

W badaniu OLE co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) wystąpiło u ok. 75% pacjentów. Ciężkie TEAE częściej raportowano w grupie pacjentów, którzy uczestniczyli uprzednio w badaniu GEM-3 w porównaniu do chorych wcześniej nieleczonych (38% vs. 22%).

Najczęściej obserwowane TEAE w obu grupach obejmowały: COVID-19 (38% vs. 26%), kaszel (25% vs. 13%), gorączkę (21% vs. 9%), infekcje skóry (17% vs. 9%) oraz zapalenie tkanki podskórnej i nieżyt nosa (każde po ok. 13% vs. 4%).

W trakcie trwania obu badań (GEM-3 oraz OLE) nie zareportowano żadnych zgonów ani zdarzeń prowadzących do całkowitego przerwania leczenia.

Analiza ekonomiczna

Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) dla porównania B-VEC+BSC vs. BSC w perspektywie płatnika publicznego wyniósł ok. 352 tys. zł/QALY. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

W analizie jednokierunkowej testowano m.in. krótsze horyzonty czasowe, różne warianty *wastage*, alternatywne źródła danych o kosztach opatrunków.

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej technologii Vyjuvek w perspektywie płatnika publicznego wynosi

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Analiza obarczona jest niepewnością wynikającą przede wszystkim z konieczności ekstrapolacji efektów zdrowotnych poza okres obserwacji dostępny w badaniach klinicznych oraz z licznych założeń modelowych przyjętych ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących przebiegu choroby, jakości życia chorych i przejść pomiędzy stanami zdrowia. Dodatkowym źródłem niepewności są założenia dotyczące przebiegu terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w szczególności stopnia dzielenia fiolek oraz kosztów leczenia wspomagającego.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Vyjuvek w wariantcie podstawowym spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. 55,5 mln PLN w 1. roku i ok. 78,0 mln PLN w 2. roku refundacji.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych miało

Największy spadek wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego odnotowano natomiast przy założeniu

Głównym źródłem niepewności analizy są założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz prognozowanych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej, które determinują liczbę pacjentów obejmowanych leczeniem i tym samym oszacowane wydatki płatnika publicznego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W związku z prośbą Ministra Zdrowia dotyczącą zajęcia stanowiska w kwestii zasadności przyjęcia kryterium wyłączenia z programu definiowanego jako nieuzyskanie redukcji powierzchni ran $\geq 50\%$, analitycy Agencji przeprowadzili ocenę proponowanego zapisu programu lekowego oraz danych klinicznych stanowiących jego

uzasadnienie. Proponowany zapis jest zgodny z punktem końcowym dotyczącym oceny skuteczności zastosowanym w badaniu klinicznym fazy I/II, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność autologicznych przeszczepów keratynocytów poddanych korekcji genetycznej u pacjentów z RDEB. Jednocześnie należy zauważyć, że kryterium to różni się od sposobu oceny skuteczności zastosowanego w badaniu rejestracyjnym GEM-3 dla beremagene geperpavec. Ponadto, w celu uniknięcia wątpliwości interpretacyjnych, zasadne wydaje się doprecyzowanie brzmienia przedmiotowego kryterium wyłączenia, gdyż na podstawie obecnego zapisu nie jest jednoznaczne, czy ocena skuteczności leczenia będzie prowadzona również w odniesieniu do ran, których terapię rozpoczęto po pierwszej wizycie terapeutycznej.

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, konsultant krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii, prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek, nie zgłosił uwag do treści proponowanego programu lekowego. Odnosząc się do kryterium wyłączenia opartego na braku $\geq 50\%$ redukcji powierzchni ran wskazał, że nie stanowi ono zwalidowanego wskaźnika skuteczności dla terapii Vyjuvek, jednak pozostawienie tego kryterium w programie nie budzi jego zastrzeżeń. Drugi z ankietowanych ekspertów, prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt, nie zgłosiła uwag do treści proponowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2025, G-BA 2026) oraz projekt negatywnej rekomendacji NICE 2026. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na udowodnioną skuteczność beremagene geperpavec w zakresie całkowitego wygojenia rany względem placebo (BSC), brak alternatywnych metod leczenia oraz innowacyjność leku. W ocenie G-BA beremagene geperpavec zapewnia dodatkową korzyść terapeutyczną, jednak dostępne dane nie pozwalają na określenie skali tej korzyści.

W projekcie negatywnej rekomendacji NICE, pomimo uznania wysokiej niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oraz potencjalnych dodatkowych korzyści klinicznych związanych ze stosowaniem beremagene geperpavec, wskazano na liczne niepewności dotyczące modelu ekonomicznego oraz nieakceptowalną efektywność kosztową wynikającą z oszacowanych wartości ICER przekraczających przyjęty próg opłacalności.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vyjuvek (beremagene geperpavec), zawiesina i podłoże żelowe do sporządzania żelu, 5 x 10 ⁹ jednostek tworzących łysinkę (ang. <i>plaque forming unit</i> , PFU) / ml, 1 fiołka 1 ml zawiesiny + 1 fiol. 1,5 ml żelu. GTIN: 04150197877292
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu ran i owrzodzeń, leki zablizniające. Kod ATC: D03AX16.
Droga podania	Na skórę, w obrębie ran.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Beremagene geperpavec to terapia genowa oparta na zmodyfikowanym, niezdolnym do replikacji wirusie opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) zawierającym gen COL7A1, a więc ukierunkowanym na podstawową genetyczną przyczynę dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka. Po wnikięciu beremagene geperpavec do komórek, genom wektora dostaje się do jądra, nie integrując się do genomu komórki gospodarza ani nie zmieniając w inny sposób jej DNA. Następnie inicjowana jest transkrypcja kodowanego ludzkiego genu COL7A1. Powstałe w ten sposób transkrypty pozwalają na wytwarzanie i wydzielanie przez komórkę białka COL7 w dojrzałej postaci. Częsteczki COL7 samoistnie układają się w długie, cienkie wiązki, które tworzą włókna zakotwiczące. Włókna te łączą ze sobą naskórek i skórę właściwą oraz są niezbędne do utrzymania integralności skóry.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria kwalifikacji: 1) rozpoznanie dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka. z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) na podstawie testów genetycznych; 2) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 3) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 4) w przypadku dzieci zgoda opiekuna prawnego na leczenie w programie lekowym, a w przypadku chorych powyżej 16 r.ż. również zgoda pacjenta; 5) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli dotychczas leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/25/1918/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.04.2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (ang. <i>dystrophic epidermolysis bullosa</i> , DEB) z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia.
Status leku sierocego	TAK Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/18/2012 z dnia 16.04.2018 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs).

Źródło: ChPL Vyjuvek, EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyjuvek> [dostęp: 24.07.2026].

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (<https://www.ptderm.com.pl/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Orphanet (<https://www.orpha.net/>);
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org/>);

- American Academy of Dermatology (AAD) (<https://www.aad.org/>).

Dodatkowo, przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych „*dystrophic epidermolysis bullosa*”, „*epidermolysis bullosa*”, „*dystrophic epidermolysis bullosa guidelines*”, „*epidermolysis bullosa guidelines*”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.08.2026 r. Analizę ograniczono do najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych. Poniżej (Tabela 3) przedstawiono najważniejsze informacje zawarte w wytycznych krajowych (PTLR 2020/PTLR 2023), europejskich (EI Hachem 2025, ERN 2021) i międzynarodowych (Saad 2024, DEBRA 2017).

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że leczenie pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB) ma głównie charakter objawowy i koncentruje się na pielęgnacji ran, zapobieganiu urazom skóry oraz łagodzeniu dolegliwości związanych z chorobą. Podstawę terapii stanowią atraumatyczne opatrunki dostosowane do rodzaju rany i stopnia wysięku (m.in. nieprzywierające opatrunki z warstwą kontaktową, opatrunki piankowe, hydrożelowe i alginianowe) (DEBRA 2017: kategoria D4; ERN 2021), a także odpowiednie postępowanie przeciwnieinfekcyjne obejmujące stosowanie środków antyseptycznych, opatrunków przeciwdrobnoustrojowych oraz antybiotykoterapii w uzasadnionych przypadkach. Dodatkowo wytyczne Saad 2024 wskazują, że postępowanie u noworodków z EB powinno być ukierunkowane na minimalizację tarcia, wczesne opracowywanie pęcherzy oraz monitorowanie objawów sepsy. Najnowsze wytyczne EI Hachem 2025 wymieniają ponadto miejscową terapię genową w postaci żelu zawierającego gen COL7A1 jako dodatkową opcję terapeutyczną w leczeniu ran u pacjentów z RDEB. Wśród dostępnych metod leczenia miejscowego wskazano również żel z triterpenami brzoźowymi.

Istotnym elementem opieki jest również leczenie bólu i świądu z wykorzystaniem leków przeciwbólowych, opioidów, leków stosowanych w bólu neuropatycznym oraz metod nefarmakologicznych. W wybranych przypadkach stosuje się dodatkowo metody wspomagające gojenie ran, takie jak opatrunki biologiczne, czynniki wzrostu czy zabiegi laserowe. Ze względu na ryzyko ciężkich powikłań konieczne jest także regularne monitorowanie stanu skóry i nadzór nad rozwojem zmian nowotworowych (DEBRA 2017: kategoria D4).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EI Hachem 2025	<u>Opieka nad pacjentami z recesywnym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (RDEB) od urodzenia do wieku dorosłego</u> Postępowanie w leczeniu ran • Przed zmianą opatrunków należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbólowe. • Wybór opatrunków powinien uwzględniać charakterystykę rany (lokalizację, wielkość, ilość wysięku oraz obecność krytycznej kolonizacji/zakażenia), wiek pacjenta, a także preferencje pacjenta lub rodziców/opiekunów. • W przypadku braku zakażenia zmianę opatrunków należy przeprowadzać 2–3 razy w tygodniu, stosując zaawansowane opatrunki nieprzylegające do rany, takie jak miękkie opatrunki piankowe silikonowe i opatrunki z błon polimerowych w przypadku ran z wysiękiem, a także miękkie silikonowe lub lipidowo-koloidowe warstwy kontaktowe oraz hydrożele w przypadku ran suchych lub z niewielkim wysiękiem. W sytuacji braku dostępności zaawansowanych opatrunków można stosować gazy impregnowane parafiną, które należy zmieniać codziennie. • Leczenie miejscowe obejmuje: parafinę płynną stosowaną do delikatnego usuwania strupów oraz żel zawierający triterpeny brzoźowe stosowany do leczenia ran. • Dodatkową opcję terapeutyczną w leczeniu ran u pacjentów z RDEB stanowi miejscowa terapia genowa w postaci żelu zawierającego gen COL7A1. • W przypadku objawów klinicznych i oznak zakażenia rany: codzienna zmiana opatrunków, stosowanie środków antyseptycznych, miejscowe antybiotyki/leki przeciwdrobnoustrojowe (np. kwas fusydowy, mupirocyna), antybiotyki ogólnoustrojowe (stosować w przypadku mnogich zakażonych zmian i/lub głębokiego zakażenia). Leczenie bólu i świądu • Łagodny ból: nieopiodowe leki przeciwbólowe (np. paracetamol, ibuprofen). • Ból umiarkowany lub silny: opioidowe leki przeciwbólowe (np. tramadol, morfina, oksykodon, metadon). • Przewlekłego ból: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina) lub leki przeciwpadaczkowe (np. gabapentyna). • Niefarmakologiczne i psychologiczne metody leczenia: terapia poznawczo-behawioralna, hipnoza, <i>biofeedback</i> oraz techniki relaksacyjne.
Saad 2024	<u>Strategie leczenia ran u noworodków z ED</u> W leczeniu ran u noworodków z EB rekomenduje się: • atraumatyczne, nieprzyklepne opatrunki zapewniające odpowiedni kontakt złożyskiem rany [↑↑, wysoka jakość dowodów]; • zabezpieczanie warstwy kontaktowej cienką pianką i mocowanie jej opaską gazową lub opatrunkiem rurowym [↑↑, wysoka jakość dowodów];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• 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]; • profilaktykę w celu ograniczenia tarcia podczas opieki nad ranami noworodka [↑↑]: ○ owijanie noworodka w celu ograniczenia ruchów [↑↑, wysoka jakość dowodów]; ○ do mocowania opatrunków lub urządzeń stosowanie bandaży rurowych lub bandaży gazowych zamiast taśmy, [↑↑, 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 [↑↑, wysoka jakość dowodów]; Zalecenia dot. zakażeń i sepsy u noworodków z EB • Stosowanie preparatów do przemywania ran, w tym: ○ roztworów antyseptycznych w przypadku dodatnich wyników posiewów ran, które nie wykazują objawów zakażenia [↑↑, niska jakość dowodów]; ○ roztworów antyseptycznych w połączeniu z antybiotykoterapią ogólnoustrojową, w sytuacji gdy rana wykazuje cechy szerzącego się zakażenia lub obecności zakażenia ogólnoustrojowego [↑↑, niska jakość dowodów]. • Stosowanie antybiotyków w wybranych sytuacjach klinicznych. Dobór antybiotyków powinien się odbywać na podstawie wyników posiewów oraz objawów ran u noworodków w celu ograniczenia ryzyka oporności [↑↑, wysoka jakość dowodów]. • Monitorowanie noworodka 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 (ang. <i>Epidermolysis bullosa simplex</i>) 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]. <i>Sila rekomendacji</i> ↑↑ – silna. W przypadku silnych rekomendacji dotyczących interwencji, które powinny być stosowane, grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że dla zdecydowanej większości pacjentów dana interwencja (lub interwencje) przyniesie więcej korzyści niż szkód. W przypadku silnych rekomendacji dotyczących interwencji, które nie powinny być stosowane, grupa jest przekonana, że dla większości pacjentów dana interwencja przyniesie więcej szkód niż korzyści. ↑ – słaba. W przypadku zaleceń warunkowych dotyczących interwencji, które należy rozważyć, grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że dana interwencja przyniesie u większości pacjentów więcej korzyści niż szkód. W związku z tym wybór interwencji może w większym stopniu zależeć od wartości i preferencji pacjenta, dlatego pracownik ochrony zdrowia powinien poświęcić więcej czasu na omówienie dostępnych opcji z pacjentem. <i>Poziom wiarygodności dowodów</i> Wysoki – autorzy są bardzo pewni, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu. Umiarkowany – autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego efektu. Niski – rzeczywisty efekt może istotnie różnić się od oszacowanego efektu.
PTLR 2020/PTLR 2023	Postępowanie miejscowe w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją i zakażonych Dobierając typ opatrunku należy uwzględnić ilość wysięku w ranie, ponieważ zadaniem opatrunku jest również utrzymanie optymalnego poziomu wilgotności. W przypadku obfitego wysięku poza opatrunkiem o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych należy zastosować opatrunek o dużej chłonności, które absorbuje wysięk i zmniejsza wtórne namnażanie się bakterii w łóżysku rany. W ranach zakażonych zaleca się stosowanie produktów zawierających substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, które jednocześnie pozwolą na utrzymanie odpowiedniego poziomu wilgotności rany, chronią jej brzegi przed maceracją, a także wykazują aktywność przeciwbiofilmową. Po aplikacji opatrunku powinien dobrze wypełniać łóżysko rany, co pozwala na jej izolację od środowiska zewnętrznego. Postępowanie obejmuje m.in.: • oczyszczanie chirurgiczne lub mechaniczne ran; • ultradźwięki o niskiej częstotliwości; • terapię podciśnieniową (ang. <i>negative pressure wound therapy</i>, NPWT) w połączeniu ze środkami przeciwdrobnoustrojowymi; • antyseptyki, tj. oktenidyna, podchloryny, poliheksanidyna (PHMB), powidon jodu (PVP-I), kwas fusydowy i srebro; • lawaseptyki – najczęściej z dodatkiem substancji przeciwdrobnoustrojowych; • antybiotyki (miejscowe lub ogólnoustrojowe) – stosowane w wybranych przypadkach klinicznych; U pacjentów z ranami z ryzykiem zakażenia zaleca się m.in. opatrunki: • hydrowłókniste; • hydrokoloidowe;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• piankowe; • żelowe; • z jodopowidonem; • z technologią lipidokoloidowa (TLC). W leczeniu bólu stosuje się: • niesteroidowe leki przeciwzapalne w monoterapii (ibuprofen, ketoprofen, naproksen) lub w skojarzeniu ze słabymi (tramadol, kodeina) lub silnymi opioidami (morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina); • środki miejscowo znieczulające w postaci żelu lub przymoczek w trakcie zabiegów oczyszczania ran.
ERN 2021	<u>Postępowanie w leczeniu pęcherzowego oddzielania się naskórka</u> Główne rodzaje stosowanych opatrunków obejmują: • nieprzywierające opatrunki z warstwą kontaktową; • opatrunki piankowe; • opatrunki hydrożelowe; • opatrunki z hydrofibry; • opatrunki alginianowe; • opatrunki antybakteryjne. Leczenie bólu: • łagodnego obejmuje nieopiodowe leki przeciwbólowe (paracetamol, ibuprofen); • umiarkowanego lub silnego obejmuje: ○ opioidy (tramadol, morfina); ○ w przypadku bólu przewlekłego, neuropatycznego – amitryptylina, gabapentyna; ○ miejscowe środki znieczulające w przypadku m.in. pobierania krwi lub biopsji skóry; ○ praktyki niefarmakologiczne (m.in. trening relaksacji, odwracanie uwagi i techniki oddechowe). Rany należy oczyścić roztworami o niskiej toksyczności (np. roztworem soli fizjologicznej, poliheksanidem, podchlorynem sodu w stężeniu 5–10 ml na 5 l wody, kwasem octowym o stężeniu ≤0,25%, chlorheksydyną 0,1%).
DEBRA 2017	<u>Postępowanie w leczeniu ran powstających w przebiegu pęcherzowego oddzielania się naskórka</u> Należy stosować opatrunki atraumatyczne, aby zapobiec dalszemu powstawaniu pęcherzy, uszkodzeniom skóry i ran. Podczas usuwania przylegających opatrunków lub ubrań należy stosować silikonowe środki do usuwania kleju medycznego. Nienaruszone pęcherze powinny być opatrzone i zdrenowane [D4]. Optymalne leczenie bólu ma zasadnicze znaczenie dla pacjentów ze wszystkimi postaciami pęcherzowego oddzielania się naskórka (łac. <i>epidermolysis bullosa</i>, EB) i obejmuje farmakologiczne i niefarmakologiczne interwencje [D4]. U pacjentów z ciężką postacią EB występuje wysokie ryzyko SCC. Zasadnicze znaczenie ma regularne monitorowanie i biopsja podejrzanych obszarów [D4]. Produkty / zabiegi stosowane w leczeniu ran: • miękki silikonowy opatrunek [D4], polimerowy opatrunek [D3], opatrunek lipidowo-koloidowy [D3], żel keratynowy [D3]; • opatrunki biologiczne (m.in. alloprzeszczepy ze zwłok, błona owodniowa, żel z płytek krwi pępowinowej) [C/D2+/3]; • czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>, G-CSF) [C2+]; • ablacyjny zabieg w użyciu lasera frakcyjnego, metoda <i>resurfacing</i> [C3]; • trimetoprim ogólnoustrojowo [C2+]; • 3-galusan epigallokatechiny doustnie [D3]; • kolagen rybi [D3]. Dodatkowo, wspomagająco: • leczenie świądu – m.in.: talidomid [D3], gabapentyna, amitryptylina; emolienty; mentol w oleju; • leczenie bólu – paracetamol, ibuprofen, opioidy oraz techniki niefarmakologiczne (m.in. kąpiele solankowe zmniejszające ból) [C2+]; • leczenie infekcji i kolonizacji – poliheksametylen biguanidu, nadtlenek wodoru, opatrunki z miodem medycznym, opatrunki ze srebrem. <u>Poziomy dowodów</u> 2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku błędu systematycznego i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowo-skutkowy 3 – badania nieanalityczne, m.in. opisy przypadków, serie przypadków 4 – opinia eksperta <u>Siła zalecenia</u> C – zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>D – zbiór dowodów ocenionych na poziomie 3 lub 4 lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2+ lub punkty Dobrej Praktyki</i>

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) rozumiane jako brak leczenia przyczynowego.	TAK	„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 (...)”	Wybór prawidłowy.

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, Wnioskodawca dokonał prawidłowego wyboru komparatorów.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa B-VEC stosowanego w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB) z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy od urodzenia z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka z mutacją lub mutacjami w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1). Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inne choroby dermatologiczne.	Brak uwag
Interwencja	Beremagene geperpavec w żelu stosowany zgodnie z ChPL Vyjuvek.	Inna niż wymieniona.	Brak uwag
Komparatory	BSC rozumiane jako brak leczenia przyczynowego skierowanego na mechanizm DEB.	Niezgodny z założeniem	Brak uwag
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • ocena skuteczności; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założeniami	Brak uwag
Typ badań	• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji*). • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	• Przeglądy niesystematyczne. • Opisy przypadków. • Opracowania poglądowe.	Brak uwag
Inne kryteria	• Publikacje pełnotekstowe. Włączano abstrakty konferencyjne, jeżeli zawierały wyniki dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacje pełnotekstowe. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.	• Publikacje niezgodne z założeniami. • Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Brak uwag

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

*Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie wewnątrzosobnicze GEM-3 (*Guide 2022*), w którym u każdego chorego porównywano ranę leczoną beremagene geperpavec (B-VEC) z raną kontrolną poddaną działaniu placebo; równolegle stosowano standardowe leczenie wspomagające (BSC);
- 1 jednoramiennie badanie OLE (*Marinkovich 2025*), będące kontynuacją badania GEM-3;
- 3 publikacje wtórne (*Wang 2025, Danescu 2024, Pabón-Carrasco 2024*);
- 6 dokumentów do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka: ChPL Vjuvek, EMA EPAR 2025, EMA RMP 2025, WHO UMC 2026, ADRReports 2026, AEMS 2026.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21.08.2026 r. Zidentyfikowano jedną publikację zawierającą dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real-World Evidence*, RWE) *Brena 2026*. Publikacja ta nie została uwzględniona w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ze względu na niespełnienie przyjętego kryterium włączenia dotyczącego minimalnej liczebności populacji (≥ 10 pacjentów). Należy jednak zauważyć, że w przypadku chorób ultraradkich dostępność danych klinicznych, w szczególności pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, jest ograniczona. Z tego względu analitycy Agencji uznali za zasadne uwzględnienie publikacji *Brena 2026* w ramach dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
B-VEC-03 (GEM-3) (NCT04491604) <i>Guide 2022</i> Źródło finansowania: Krystal Biotech, Inc.	Badanie: - III fazy; - randomizowane; - podwójnie zaślepione; - wewnątrzosobnicze; - wieloośrodkowe (3 ośrodki w Stanach Zjednoczonych). Hipoteza: <i>superiority</i> . Okres obserwacji: 26 tygodni.	Interwencja: - beremagene geperpavec (B-VEC). Żel aplikowany raz w tygodniu wyłącznie na otwarte rany w dawce od 4×10^8 do $1,2 \times 10^9$ PFU, zależnej od wyjściowej wielkości rany. Maksymalna tygodniowa dawka była określana na podstawie wieku chorego. W przypadku ponownego otwarcia rany aplikację wznowiano, a w przypadku jej wygojenia – pomijano. Komparator: - placebo. Żel (Methocel + NaCl) do stosowania miejscowego, podawany raz w tygodniu na otwarte rany. Populacja: N=31 (w tym 30 pacjentów z RDEB i 1 pacjent z DDEB). U każdego chorego wybrano jedną parę ran (łącznie 62 zmiany skórne), dopasowanych pod względem wielkości, lokalizacji oraz wyglądu. Jedna rana była leczona produktem B-VEC, a druga placebo. Pacjenci mieli możliwość stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w przypadku obu ran poddawanych badaniu.	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 6 miesięcy; - kliniczne rozpoznanie dystroficznej postaci epidermolysis bullosa (DEB); - potwierdzenie rozpoznania DEB za pomocą badania genetycznego; - obecność ran skórnych kwalifikujących się do leczenia zgodnie z protokołem badania (dwie podobne zmiany pod względem wielkości, lokalizacji i wyglądu). Kryteria wykluczenia: - aktualne leczenie immunoterapią, chemioterapią lub innym produktem badanym; - obecność lub przebyta choroba nowotworowa w miejscu aplikacji (rak płaskonabłonkowy); - aktywne zakażenie w miejscu aplikacji leku.	Pierwszorzędowy: - odsetek ran pierwotnych z całkowitym wygojeniem po 6 miesiącach (tj. w tygodniach 22. i 24. lub tygodniach 24. i 26.). Pozostałe (wybrane): - odsetek ran pierwotnych z całkowitym wygojeniem po 3 miesiącach (tj. w tygodniach 8. i 10. lub tygodniach 10. i 12.); - trwałość odpowiedzi terapeutycznej, rozumiana jako utrzymanie całkowitego wygojenia przez co najmniej 2 kolejne wizyty w odstępie 2 tygodni (analiza <i>post hoc</i> dla 3. i 6. miesiąca); - zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunku od wartości wyjściowej do tygodni 22., 24. i 26. (oceniano za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) u chorych w wieku ≥ 6 lat oraz skali FLACC-R u dzieci < 6 lat); - jakość życia w zakresie ogólnym (kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. <i>EuroQol five-dimension five-level questionnaire</i>) i związanym ze stanem skóry (kwestionariusz Skindex-29)*; - ocena bezpieczeństwa.
B-VEC-EX-02 (OLE) (NCT04917874) <i>Marinkovich 2025</i> Źródło finansowania: Krystal Biotech, Inc.	Badanie: - długookresowe przedłużenie badania GEM-3; - jednoramienne; - otwarte; - wieloośrodkowe (5 ośrodków w Stanach Zjednoczonych). Okres obserwacji: do 112 tygodni (mediana: 81 tygodni).	Interwencja: beremagene geperpavec (B-VEC). Podawano miejscowo raz w tygodniu w maksymalnym stężeniu 10^9 PFU/ml. Chorzy ≥ 3 lat otrzymywali 2,0 ml, < 3 lat – 1,0 ml. Preparat наносono techniką matrycy kroplowej (ok. 1 cm x 1 cm) na rany. Komparator: brak.	Kryteria włączenia: - kliniczne rozpoznanie DEB. Kryteria wykluczenia: - brak jednoznacznie określonych kryteriów wykluczenia.	Zgromadzone dane służyły do opisu długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji leczenia oraz trwałości efektów. Punkty końcowe: - całkowite wygojenie rany pierwotnej po 3., 6., 9. i 12. miesiącach; - jakość życia (ocena przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz Skindex-29); - satisfakcja z leczenia (ocena na podstawie kwestionariusza TSQM-9); - ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		Populacja: N=47 (w tym 45 pacjentów z RDEB i 2 pacjentów z DDEB): • pacjenci kontynuujący leczenie po zakończeniu udziału w badaniu GEM-3: 24; • pacjenci wcześniej nieleczeni B-VEC: 23.		

OLE – otwarta faza przedłużona badania klinicznego (ang. *open label extension*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); FLACC-R (ang. *Face, Legs, Activity, Cry, Consolability – Revised*); TSQM-9 (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, 9 items*).

*Eksploracyjne punkty końcowe.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 3.6.2., załącznik 12.10.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 3.6.2 oraz załączniku 12.10. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.6.1. (opracowania wtórne) oraz załączniku 12.8. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Poprawność przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów oraz rejestry badań klinicznych, tj. *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*. Przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne. Przeanalizowano dodatkowo piśmiennictwo cytowane w publikacjach zakwalifikowanych do przeglądu na etapie selekcji abstraktów.

Proces wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie wykazuje uchybień, a jej konstrukcja oraz sposób realizacji umożliwiły właściwą identyfikację i selekcję dostępnych dowodów naukowych.

W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego analitycy Agencji zidentyfikowali dodatkową publikację dotyczącą stosowania ocenianej technologii w rzeczywistej praktyce klinicznej (*Brena 2026*), która nie spełniała przyjętych przez wnioskodawcę kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego ze względu na liczebność populacji. Publikację tę uwzględniono jako dodatkowe źródło informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego GEM-3 na podstawie skali Jadad na 5/5 punktów. Dokonano także oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu z wykorzystaniem 2. wersji narzędzia Cochrane (ang. *Cochrane Risk of Bias Tool version 2, RoB 2*) – ogólne ryzyko błędu oceniono jako niskie. Zdaniem analityków Agencji ocena została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Jednoramienne badanie OLE wnioskodawca ocenił z wykorzystaniem skali Instytutu Ekonomiki Zdrowia (ang. *Institute of Health Economics, IHE*) na 17 na 20 możliwych punktów. W analizie nie przedstawiono jednak szczegółów dotyczących przeprowadzonej oceny, co uniemożliwia weryfikację odpowiedzi wybranych przez wnioskodawcę w poszczególnych domenach skali. Skala IHE nie została również przedstawiona w AKL wnioskodawcy w formie załącznika, tak jak pozostałe wykorzystane w analizie jakości badań narzędzia.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania OLE przeprowadzoną przez analityków Agencji na podstawie skali IHE.

Tabela 7. Ocena jakości badania OLE wg analityków Agencji (skala IHE)

Nr	Pytanie	Ocena	Komentarz analityków Agencji
1	Czy hipoteza/cel badania został jasno określony?	Tak	–
2	Czy badanie przeprowadzono prospektywnie?	Tak	–
3	Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak	–
4	Czy pacjentów rekrutowano w sposób konsekwentny?	Nie	Brak informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów.
5	Czy opisano charakterystykę pacjentów włączonych do badania?	Częściowo	Nie odnaleziono informacji dotyczących istotnych cech klinicznych populacji, m.in. ciężkości choroby, obciążenia ranami czy chorób współistniejących.
6	Czy jasno określono kryteria kwalifikacji do badania?	Częściowo	Badanie obejmowało chorych z klinicznym rozpoznaniem DEB, którzy zakończyli okres obserwacji w badaniu GEM-3 oraz nowych pacjentów, którzy nie mogli uczestniczyć w badaniu III fazy. Nie zawarto natomiast szczegółowych informacji dotyczących kryteriów włączenia i wyłączenia z badania.
7	Czy pacjenci byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Nie	Populacja była klinicznie heterogeniczna – obejmowała chorych leczonych w badaniu GEM-3 oraz nowych, nieleczonych ocenianą interwencją pacjentów z DEB.
8	Czy interwencja będąca przedmiotem oceny została jasno opisana?	Tak	–
9	Czy jasno opisano dodatkowe interwencje / współinterwencje?	Nie	Nie odnaleziono szczegółowego opisu współinterwencji, w tym standardowego

Nr	Pytanie	Ocena	Komentarz analityków Agencji
			leczenia ran, opatrunków lub innych elementów opieki wspomagającej.
10	Czy istotne punkty końcowe określono <i>a priori</i> ?	Tak	–
11	Czy osoby oceniające wyniki były zaślepione względem interwencji?	Nie	Badanie miało charakter otwarty.
12	Czy istotne wyniki mierzono odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi?	Tak	–
13	Czy istotne wyniki mierzono przed i po interwencji?	Tak	–
14	Czy zastosowane testy statystyczne były odpowiednie?	Tak	–
15	Czy obserwacja była wystarczająco długa, aby wystąpiły istotne zdarzenia/wyniki?	Tak	–
16	Czy raportowano utratę pacjentów z obserwacji?	Tak	–
17	Czy przedstawiono miary zmienności losowej dla istotnych wyników?	Tak	–
18	Czy raportowano zdarzenia niepożądane?	Tak	–
19	Czy wnioski badania były poparte wynikami?	Tak	–
20	Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia?	Tak	–

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie formularza skali IHE⁶.

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR 2 – jakość trzech przeglądów systematycznych (Wang 2025, Danescu 2024 oraz Pabón Carrasco 2024) oceniono jako niską. Ponadto, przeglądy Wang 2025 i Danescu 2024 otrzymały ocenę 4/5 w skali Cook i zostały określone w klasyfikacji AOTMiT jako IB. Z kolei opracowanie Pabón Carrasco 2024 uzyskało ocenę 5/5 w skali Cooka oraz klasyfikację IA wg AOTMiT.

Szczegóły dotyczące oceny jakości badań włączonych do przeglądu przedstawiono w rozdziale 3. i 12. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Zidentyfikowano jedno badanie RCT (GEM-3) oraz jedno otwarte, jednoramienne badanie OLE dla B-VEC, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy. Analiza kliniczna opierała się na jakościowym i ilościowym podsumowaniu wyników dostępnego randomizowanego badania oraz otwartego badania przedłużonego, będącego kontynuacją badania GEM-3.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 9 AKL wnioskodawcy)

- W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych lub przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów. (...).
- Wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa B-VEC możliwe było na podstawie wyników dla grupy chorych o niewielkiej liczebności. Niemniej jednak z uwagi na niską częstość występowania choroby, nie należy tego uznać za znaczące ograniczenie analizy.
- W badaniu GEM-3 pierwotne rany miały przeważnie powierzchnię nieprzekraczającą 40 cm². Należy jednak zauważyć, że podobną odpowiedź terapeutyczną zaobserwowano również w przypadku większych ran.
- W badaniu GEM-3 uczestniczył tylko jeden chory z dominującą postacią dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka. (...) Niewielka liczba chorych z postacią dominującą najprawdopodobniej wynika z faktu, iż postać recesywna ma cięższy przebieg kliniczny.
- Metodyka badania zakładająca porównanie wewnątrzsobnicze ograniczała możliwość oceny ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz porównania interwencji z komparatorem, ponieważ wszyscy chorzy otrzymali zarówno B-VEC, jak i BSC. (...).
- Ze względu na zastosowanie w badaniu GEM-3 porównania wewnątrzsobniczego, nie było możliwe bezpośrednie porównanie wyników dotyczących jakości życia dla B-VEC względem komparatora. (...).

⁶

https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fihe.ca%2Ffiles%2Fihe_quality_appraisal_checklist_for_case_series_studies_and_guidance.docx&wdOrigin=BROWSELINK [dostęp: 21.08.2026].

- W celu ograniczenia ingerencji przy ranach oraz zmniejszenia obciążenia chorych związanego ze zmianami opatrunków, formalne oceny zamknięcia ran w badaniu GEM-3 przeprowadzano wyłącznie w kluczowych punktach czasowych badania. W konsekwencji nie było możliwe przeprowadzenie analizy precyzyjnego czasu gojenia ran ani zmiany ich rozmiaru.
- Badanie OLE zostało zakończone wcześniej z powodu komercyjnego wprowadzenia produktu na rynek, co skutkowało zróżnicowanym okresem obserwacji uczestników. W związku z tym dostępne były jedynie ograniczone dane dotyczące efektów stosowania leku po upływie 12 miesięcy (tj. w 78. i 104. tygodniu), co ogranicza możliwość wyciągania wniosków dotyczących późniejszych punktów czasowych.
- W badaniach GEM-3 i OLE jako terapię wspomagającą stosowano różnorodne opatrunki oraz leki przeciwbólowe, które nie zostały szczegółowo opisane. Jednakże warto zaznaczyć, iż w populacji chorych z DEB leczenie objawowe może być dobierane indywidualnie. Zatem BSC podawane w ramach badania klinicznego, tj. wybór konkretnych preparatów, należy uznać za przykładowy oraz reprezentatywny dla populacji docelowej, tym samym co do zasady nie powinno być traktowane w niniejszej analizie jako ograniczenie. (...)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Na podstawie dostępnych danych brak możliwości wnioskowania na temat wpływu ocenianej technologii na przeżycie całkowite pacjentów.
- Brak danych dotyczących długotrwałej skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia – mediana czasu leczenia w badaniu OLE wyniosła ok. 19 miesięcy. Ocenę procesu gojenia się ran przeprowadzono po 6 miesiącach w badaniu GEM-3 oraz po 12 miesiącach w badaniu OLE. Należy przy tym zaznaczyć, że w przypadku przedłużonego badania ocenę przeprowadzono jedynie u 19 pacjentów.
- Trwałość odpowiedzi terapeutycznej w badaniu GEM-3 oceniano w analizie *post hoc*. Należy jednak zauważyć, że analizę *post hoc* przeprowadzono z uwagi na nawrotowy charakter ran w DEB, wymagający oceny długoterminowych efektów leczenia oraz ograniczoną liczebność populacji badanej, typową dla chorób ultrazadkich, która utrudnia pełne zaplanowanie wszystkich analiz na etapie protokołu.
- U 4 pacjentów (ok. 13%) w badaniu GEM-3 zareportowano poważne odstępstwa od protokołu.
- Znaczny udział w badaniach klinicznych stanowiły grupy o pochodzeniu etnicznym słabo reprezentowanym w warunkach polskich (rasa biała stanowiła ok. 64% całej populacji badania GEM-3 oraz ok. 68% populacji badania OLE).
- Niepewność dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii u pacjentów poniżej 1 r.ż. (do badania GEM-3 nie włączono żadnego pacjenta <1 r.ż., natomiast do badania OLE włączono jedynie dwóch takich pacjentów – w wieku 6 i 7 miesięcy).
- Ocena zmiany nasilenia bólu związanego ze zmianą opatrunku u dzieci w wieku < 6 lat, przeprowadzona z wykorzystaniem skali FLACC-R w badaniu GEM-3, była obciążona znaczną niepewnością ze względu na niewielką liczebność tej podgrupy chorych (n=4).
- W przypadku badania GEM-3 nie było możliwe wiarygodne przedstawienie w tabelach wyników dotyczących jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz Skindex-29. W dostępnych materiałach źródłowych wyniki te zaprezentowano wyłącznie graficznie, bez podania dokładnych wartości liczbowych.

4.1.2. Wyniki analizy skuteczności

Badanie kliniczne z randomizacją – GEM-3

W badaniu GEM-3 analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT), która obejmowała wszystkich chorych, u których dokonano randomizacji ran pierwotnych, tj. 31 pacjentów. U każdego uczestnika wybrano dwie porównywalne rany i przeprowadzono randomizację do otrzymywania B-VEC albo placebo. Pacjenci mieli możliwość stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (odpowiednio placebo (PLC) + BSC i B-VEC + BSC). Rany pierwotne miały porównywalną wielkość w grupach leczonych preparatem B-VEC (mediana: 10,6 cm² [zakres: 2,3 – 57,3]) i placebo (mediana: 10,4 cm² [zakres: 2,3 – 51,5]). Szczegóły dotyczące skuteczności ocenianej interwencji w badaniu GEM-3 zostały opisane w rozdziale 4. AKL wnioskodawcy.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Odsetek całkowicie wygojonych ran był istotnie statystycznie wyższy w grupie B-VEC niż w grupie placebo zarówno po 3 miesiącach, jak i po 6 miesiącach leczenia.

Tabela 8. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC względem placebo w badaniu GEM-3¹

Punkt końcowy	B-VEC N=31	Placebo N=31	Bezwzględna różnica (95% CI)	Wartość p
Całkowite zamknięcie rany pierwotnej po 6 miesiącach ² , n (%)	20,9 (67,4)	6,7 (21,6)	46 (24; 68)	0,002
Całkowite zamknięcie rany pierwotnej po 3 miesiącach ³ , n (%)	21,9 (70,6)	6,1 (19,7)	51 (29; 73)	<0,001

¹W celu uwzględnienia brakujących danych zastosowano metodę wielokrotnej imputacji, z której wynikają ułamkowe wartości.

²Odsetek ran pierwotnych z całkowitym zamknięciem oceniano w tygodniu 22. i 24. lub tygodniu 24. i 26.

³Odsetek ran pierwotnych z całkowitym zamknięciem oceniano w tygodniu 8. i 10. lub tygodniu 10. i 12.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 4.1.

Trwałość odpowiedzi terapeutycznej (analiza *post hoc*)

Trwałą odpowiedź terapeutyczną, zdefiniowaną jako całkowite zamknięcie rany zarówno po 3., jak i po 6. miesiącu leczenia, uzyskiwano istotnie statystycznie częściej w przypadku ran leczonych preparatem B-VEC niż w przypadku ran objętych BSC.

Tabela 9. Osiągnięcie trwałej odpowiedzi terapeutycznej w trakcie leczenia B-VEC względem placebo w badaniu GEM-3¹ (pacjenci, u których stwierdzono całkowite wygojenie rany podczas dwóch kolejnych wizyt (odpowiednio w tyg. 8. i 10. lub 10. i 12. oraz w tyg. 22. i 24. lub 24. i 26.)

Punkt końcowy	B-VEC N=31	Placebo N=31	Różnica (95% CI)	Wartość p
Trwała odpowiedź terapeutyczna, n (%) ²	15,4 (49,7)	2,2 (7,1)	42,6 (22,6; 62,6)	0,002

¹W celu uwzględnienia brakujących danych zastosowano metodę wielokrotnej imputacji, z której wynikają ułamkowe wartości.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 4.2. oraz EPAR Vyjuvek.

Zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków

Zmianę nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków oceniano za pomocą skali VAS u chorych w wieku 6 lat i starszych oraz skali FLACC-R u dzieci poniżej 6. roku życia.

Zaobserwowano większą redukcję bólu podczas zmiany opatrunków w porównaniu z wartością początkową u pacjentów ≥ 6 lat w grupie B-VEC niż w grupie placebo. Różnice średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów pomiędzy B-VEC a placebo dla wyników zmiany nasilenia podczas zmiany opatrunków względem wartości wyjściowej (wg skali VAS) u pacjentów ≥ 6 lat były istotne statystycznie w 22. tygodniu, jednak nie osiągnęły one istotności w tygodniach 24. i 26. Ze względu na niewielką liczebność próby (czterech chorych), nie było możliwe sformułowanie wniosków dotyczących nasilenia bólu ocenianego za pomocą skali FLACC-R u dzieci poniżej 6. roku życia.

Tabela 10. Zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków w trakcie leczenia B-VEC względem BSC w badaniu GEM-3

Punkt końcowy	Tyg.	B-VEC		Placebo		Skorygowana LSMD (95% CI)	Wartość p
		Średnia	N ¹	Średnia	N ¹		
Zmiana nasilenia bólu podczas zmiany opatrunków w porównaniu z wartością początkową (skala VAS) u pacjentów ≥ 6 lat	22	-0,88	24	-0,71	24	-0,61 (-1,10; -0,13)	0,016
	24	-0,64	25	-0,08	25	-0,88 (-1,79; 0,03)	0,058
	26	-0,63	24	-0,38	24	-0,56 (-1,17; 0,05)	0,072

LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean Difference*).

¹N – liczba ocenionych ran.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 4.3. oraz EPAR Vyjuvek.

Ocena jakości życia

Jakość życia oceniano za pomocą dwóch kwestionariuszy: EQ-5D-5L oraz Skindex-29. EQ-5D-5L stanowi ogólny kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, natomiast Skindex-29 jest narzędziem specyficznym dla chorób skóry, umożliwiającym ocenę nasilenia objawów oraz ich wpływu na funkcjonowanie emocjonalne i społeczne pacjentów.

W badaniu GEM-3 u większości chorych po 6 miesiącach obserwowano poprawę lub brak pogorszenia jakości życia w skali EQ-5D-5L, natomiast wyniki Skindex-29 pozostawały na ogół stabilne względem wartości wyjściowych. Należy podkreślić, że interpretację wyników ograniczał krótki okres obserwacji oraz brak możliwości leczenia B-VEC wszystkich ran.

Należy zauważyć, że w materiałach źródłowych nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych dotyczących jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz Skindex-29, a wyniki przedstawiono wyłącznie w formie graficznej.

Szczegółowe wyniki dotyczące jakości życia uzyskanych w badaniu GEM-3 przedstawiono w rozdziale 4.4 AKL wnioskodawcy.

Badanie jednoramienne OLE

W analizie wyróżniono dwie podgrupy chorych: kontynuujących leczenie B-VEC po ukończeniu badania GEM-3 oraz chorych wcześniej nieleczonych. Czas trwania terapii wynosił od 1 do 794 dni, przy medianie 642 dni dla pacjentów z badania GEM-3 oraz od 21 do 664 dni, przy medianie 344 dni dla pacjentów wcześniej nieleczonych⁷.

W badaniu oceniano satysfakcję z leczenia oraz jakość życia na podstawie wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO). Ponadto u 19 z 24 pacjentów kontynuujących leczenie, przeprowadzono ocenę pierwotnej pary ran z badania GEM-3 w celu oceny trwałości efektu działania B-VEC (w 3., 6., 9., i 12. miesiącu OLE).

Szczegóły dotyczące długoterminowej skuteczności ocenianej interwencji w badaniu OLE zostały opisane w rozdziale 5. AKL wnioskodawcy.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu OLE odsetek pacjentów z całkowitym zamknięciem rany pierwotnej wynosił od 61,1% do 89,5% w poszczególnych punktach czasowych obserwacji. Uzyskane wyniki były spójne z rezultatami badania fazy III, w którym całkowite zamknięcie rany odnotowano odpowiednio u 68,4% i 73,7% pacjentów po 3 i 6 miesiącach leczenia.

Tabela 11. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie B-VEC w badaniu OLE

Punkt końcowy	Mies.	B-VEC
		n/N* (%)
Całkowite zamknięcie rany pierwotnej	0	17/19 (89,5)
	3	16/19 (84,2)
	6	11/18 (61,1)
	9	14/17 (82,4)
	12	10/16 (62,5)

*Status zamknięcia ran oceniano u pacjentów z badania GEM-3 w odniesieniu do ran pierwotnych wcześniej leczonych B-VEC w badaniu III fazy.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.1.

Ocena jakości życia

Jakość życia oceniano za pomocą dwóch kwestionariuszy: EQ-5D-5L oraz Skindex-29. Kwestionariusz EQ-5D-5L zawiera komponent ilościowy EQ VAS oraz komponent kategoryalny.

Średni wynik EQ VAS wzrósł z 64,7 pkt na początku obserwacji do 76,7 pkt w 104. tygodniu (wzrost o 12,0 pkt), co sugeruje poprawę samooceny stanu zdrowia pacjentów. Interpretację tych wyników ogranicza jednak malejąca liczba uczestników na kolejnych etapach obserwacji. W przypadku komponentu kategoryalnego EQ-5D-5L nie wykazano jednoznacznego kierunku zmian, co wynikało z utrzymujących się istotnych ograniczeń we wszystkich ocenianych wymiarach jakości życia.

W kwestionariuszu Skindex-29 średnia zmiana względem wartości wyjściowej do 104. tygodnia wynosiła: 0,6 pkt dla domeny emocji, -5,6 pkt dla funkcjonowania, -6,9 pkt dla objawów oraz -4,0 pkt dla wyniku całkowitego. Niższe wyniki wskazują na mniejsze obciążenie chorobą, a tym samym na lepszą jakość życia. Należy jednak zauważyć, że przedwczesne zakończenie badania oraz mała liczba ocen po 52. tygodniu ograniczają wiarygodność wyników długoterminowych. Pomimo obserwowanej poprawy, nasilenie objawów oceniane za pomocą kwestionariusza Skindex-29 nadal odpowiadało ciężkiemu nasileniu choroby.

⁷EPAR Vyjuvek.

Ocena satysfakcji z leczenia

Ocenę satysfakcji z leczenia przeprowadzono na podstawie kwestionariusza TSQM-9 obejmującego trzy domeny: ogólną satysfakcję, wygodę stosowania oraz zadowolenie ze skuteczności leczenia.

Wśród chorych kontynuujących leczenie B-VEC średnie wyniki TSQM-9 pozostały zasadniczo stabilne względem wartości początkowych. U pacjentów wcześniej nieleczonych podczas ostatniej wizyty odnotowano zbliżone średnie wyniki. W porównaniu z pacjentami kontynuującymi terapię, nowo leczeni chorzy wyżej oceniali skuteczność leczenia i ogólną satysfakcję z terapii, natomiast niżej oceniali wygodę jej stosowania.

Ogólny poziom satysfakcji z leczenia pozostawał wysoki i względnie stabilny, choć w grupie pacjentów kontynuujących terapię odnotowano pewne obniżenie wyników w domenie ogólnej satysfakcji. Interpretację przedstawionych wyników ograniczają niewielkie liczebności grup oraz zmniejszająca się w czasie liczba wypełnionych kwestionariuszy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12. Średnie wyniki w domenach kwestionariusza TSQM-9

Domena	Populacja	Obserwacja	B-VEC	
			Średnia	N
Zadowolenie ze skuteczności leczenia	Chorzy kontynuujący leczenie	1. tyg.*	67,2	22
		Ostatnia wizyta	68,3	20
	Chorzy nowo leczeni		70,9	17
Wygodę leczenia	Chorzy kontynuujący leczenie	1. tyg.*	75,5	22
		Ostatnia wizyta	76,3	19
	Chorzy nowo leczeni		68,3	17
Ogólna satysfakcja	Chorzy kontynuujący leczenie	1. tyg.*	80,5	22
		Ostatnia wizyta	75,9	19
	Chorzy nowo leczeni		80,7	17

*pierwszy tydzień badania OLE.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.3.

Opracowania wtórne – przeglądy systematyczne

- Wang 2025 – przegląd obejmował 30 badań. Wskazano, że miejscowe terapie, takie jak Oleogel-S10, kalcyptriol czy gentamycyna, wykazują umiarkowaną skuteczność przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, natomiast terapie ogólnoustrojowe (np. apremilast, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, trimetoprim, pregabalina) wymagają szczególnej ostrożności. Szczególne znaczenie nadano B-VEC – pierwszej zatwierdzonej przez FDA terapii genowej dla chorych z DEB. W przeglądzie omówiono także wstępne wyniki terapii komórkowych (fibroblasty, komórki mezenchymalne, przeszczepy szpiku).
- Danescu 2024 – przegląd objął 89 badań. We włączonych badaniach oceniano skuteczność dostępnych i rozwijanych terapii dla EB, w tym terapii przyczynowych (genowych, białkowych, komórkowych, RNA) oraz wspomagających (np. leczenie świądu, zapalenia, włóknienia). W przeglądzie podkreślono, iż zatwierdzenie terapii genowej B-VEC w leczeniu DEB stanowi największy przełom w postępowaniu terapeutycznym w tej jednostce chorobowej, jednak jej wysoki koszt wpływa na utrudnioną dostępność.
- Pabón Carrasco 2024 – do przeglądu włączano 23 badania. W analizowanych publikacjach najczęściej oceniano skuteczność opatrunków, Oleogelu S-10, diacerein 1%, alantoiny, fibroblastów oraz kalcyptriolu. Autorzy szczególnie wyróżnili terapię genową B-VEC jako pierwszą zatwierdzoną miejscową terapię genową opartą na nieintegrującym wektorze HSV 1, przywracającą ekspresję kolagenu typu VII.

4.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie kliniczne z randomizacją – GEM-3

Bezpieczeństwo stosowania leku Vyjuvek oceniono u wszystkich pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu GEM-3 (N=31). Czas leczenia chorych wyniósł 26 tygodni.

W badaniu nie zareportowano żadnego przypadku zgonu ani zdarzenia niepożądanego prowadzącego do całkowitego przerwania leczenia. Do zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem zakwalifikowano jedynie rumień skóry o łagodnym stopniu nasilenia. Należy również podkreślić, że wszystkie

zgłoszenia dotyczące raka kolczystokomórkowego dotyczyły miejsc, które nie były bezpośrednio narażone na działanie B-VEC i uznano je za niezwiązane z badanym lekiem.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników analizy bezpieczeństwa. Szczegóły dotyczące raportowanych zdarzeń niepożądanych zostały opisane w rozdziale 6. AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w badaniu GEM-3

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji: 26 tyg.	
	Zdarzenie niepożądane (AE)	n/N (%)
GEM-3 (Guide 2022)	AE ogółem	18/31 (58,1)
	AE o łagodnym stopniu nasilenia	15/31 (48,4)
	AE o umiarkowanym stopniu nasilenia	3/31 (9,7)
	AE o ciężkim stopniu nasilenia	2/31 (6,5)
	Ciężkie AE	3/31 (9,7)
	AE związane z B-VEC lub PLC	1/31 (3,2)
	AE prowadzące do przerwania B-VEC lub PLC	0/31 (0)
	AE prowadzące do zgonu	0/31 (0)

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.1.

Tabela 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu GEM-3 (≥ 5% chorych)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji: 26 tyg.	
	Zdarzenie niepożądane	n/N (%)
GEM-3 (Guide 2022)	Rak kolczystokomórkowy	3/31 (9,7)
	Świąd	3/31 (9,7)
	Dreszcze	3/31 (9,7)
	Kaszel	2/31 (6,5)
	Katar	2/31 (6,5)
	Rumień	2/31 (6,5)
	Wysypka	2/31 (6,5)

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.2.

W badaniu GEM-3 oceniano również immunogenność B-VEC. Próbkę surowicy wyjściowej uzyskano od 22 z 31 chorych biorących udział w badaniu. Obecność przeciwciał anty-HSV-1 stwierdzono u 64% pacjentów, a przeciwciała przeciwko kolagenowi typu VII wykryto wyjściowo jedynie u 1 chorego.

Wśród chorych, których próbki były dostępne zarówno na początku badania, jak i w 26. tygodniu (n=19) przeciwciała anty-HSV-1 wystąpiły u 75% pacjentów, a serokonwersja przeciwko kolagenowi typu VII wystąpiła u 72% chorych, którzy byli seronegatywni na początku badania.

Nie wykazano wpływu odpowiedzi immunologicznej (w tym statusu serologicznego) na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania B-VEC.

Badanie jednoramienne OLE

U 74,5% uczestników badania zgłoszono wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (TEAE). Ciężkie TEAE raportowano częściej w grupie pacjentów, którzy brali udział w badaniu GEM-3 w porównaniu do chorych wcześniej nieleczonych. Żadne spośród ww. zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem.

Zaobserwowano dwa zdarzenia niepożądane, które uznano za możliwe związane z leczeniem. Wystąpiły one u jednego chorego, przy czym w obu przypadkach dotyczyły łagodnego krwawienia na powierzchni rany, które ustąpiło samoistnie w tym samym dniu.

W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnych zgonów ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia.

W tabeli poniżej (Tabela 15) przedstawiono profil bezpieczeństwa stosowania B-VEC w badaniu OLE – szczegóły opisano w publikacji *Marinkovich 2025* oraz w rozdziale 7. AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa stosowania B-VEC w badaniu OLE

Parametr	Pacjenci przechodzący z badania GEM-3 (N=24)	Chorzy uprzednio nieleczeni (N=23)	Wszyscy pacjenci łącznie (N=47)
	n (%)		
Liczba pacjentów z co najmniej jednym:			
Zdarzeniem niepożądanym zaistniałym w trakcie leczenia (TEAE)	17 (70,8)	18 (78,3)	35 (74,5)
TEAE związanym z badanym lekiem	0	1 (4,3)	1 (2,1)
Ciężkim TEAE	9 (37,5)	5 (21,7)	14 (29,8)
AE prowadzącym do przedwczesnego przerwania leczenia	0	0	0
AE prowadzącym do zgonu	0	0	0
Najczęściej występujące TEAEs (>10%)			
COVID-19	9 (37,5)	6 (26,1)	15 (31,9)
Kaszel	6 (25,0)	3 (13,0)	9 (19,1)
Gorączka	5 (20,8)	2 (8,7)	7 (14,9)
Infekcje skóry	4 (16,7)	2 (8,7)	6 (12,8)
Zapalenie tkanki podskórnej	3 (12,5)	1 (4,3)	4 (8,5)
Nieżyt nosa	3 (12,5)	1 (4,3)	4 (8,5)

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

Źródło: *Marinkovich 2025*.

4.1.4. Dodatkowe informacje

Poza dowodami przedstawionymi przez wnioskodawcę analitycy Agencji odnaleźli opis serii przypadków z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)⁸, obejmujący troje pacjentów z genetycznie potwierdzoną recesywną postacią dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka (RDEB) (dwoje dzieci oraz jednego dorosłego). Wszyscy pacjenci mieli rozległe przewlekłe rany i otrzymywali miejscowe leczenie B-VEC raz w tygodniu. W trakcie leczenia odnotowano zmniejszenie powierzchni ran o ok. 50–70%. Nie zgłoszono działań niepożądanych związanych z leczeniem, a terapia była dobrze tolerowana. Dodatkowe postępowanie obejmowało optymalizację higieny ran, wsparcie żywieniowe i suplementację żelaza oraz kontrolę bólu.

⁸Brena M., Guez S., Lospalluti L., *Topical gene therapy for severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa: clinical outcomes and multidisciplinary management in three patients treated with beremagene geperpavec (B-VEC) in Italy – a case series*, *Drugs Context* 2026;15:2026-2-4. <https://doi.org/10.7573/dic.2026-2-4>.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Vyjuvek porównano z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

Populacja docelowa

Populację docelową stanowili pacjenci z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB).

Perspektywa

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej – płatnika i świadczeniobiorcy.

Wnioskodawca przedstawił dodatkowo analizę przeprowadzoną z perspektywy społecznej (płatnika, świadczeniobiorcy oraz opiekunów rodzinnych pacjenta), argumentując swój wybór znaczącym wpływem choroby na jakość życia opiekunów chorych.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (do osiągnięcia przez kohortę wieku 101 lat).

Model

W analizie wykorzystano model Markowa wykonany w arkuszu Microsoft Excel, który został dostosowany do warunków polskich. Model składa się z 3 podmodeli, dotyczących różnych, początkowych grup wiekowych, tj. dzieci (<6 lat), nastolatki (6–17 lat) oraz dorośli (≥18 lat).

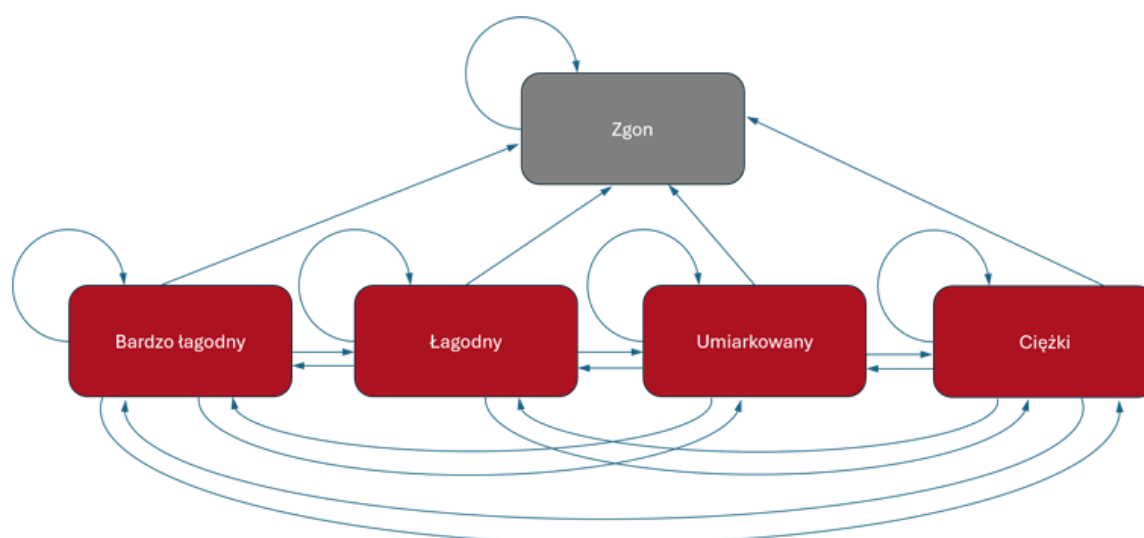
W modelu uwzględniono 5 stanów zdrowia, które odpowiadały zakresom procentowej powierzchni ciała pokrytej otwartymi ranami, tj.:

1. Bardzo łagodny (<2,1%);
2. Łagodny (2,1–5,0%);
3. Umiarkowany (5,0–25,0%);
4. Ciężki (>25,0%);
5. Zgon.

Stanem początkowym, w którym chory pojawia się w modelu mógł być dowolny stan z wyjątkiem stanu Zgon. Założono, że przejścia pomiędzy dowolnymi stanami są możliwe, z wykluczeniem stanu Zgon, który jest stanem pochłaniającym (końcowym).

Zmiany pomiędzy stanami mogły zachodzić 13-tygodniowych cyklach, co odpowiada wielokrotności cyklu podawania leku Vyjuvek oraz w przybliżeniu reprezentuje 3-miesięczny odstęp pomiędzy punktami czasowymi obserwacji w badaniach GEM-1/2 oraz GEM-3. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Schemat modelu wnioskodawcy, wraz z zaznaczonymi możliwymi przejściami między poszczególnymi stanami zdrowia, przedstawiono na rycinie poniżej.



Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej

Źródło: AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 5. AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Efekty zdrowotne uwzględnione w analizie wnioskodawcy modelowano w oparciu o

Szczegóły dotyczące skuteczności klinicznej B-VEC oraz BSC w analizowanym wskazaniu przedstawiono w rozdziale 4.1.2 niniejszej AWA.

Z uwagi na fakt, że

Wyniki symulacji aplikowano do szablonu Microsoft Excel, który służył następnie jako wsad do modelu Markowa. Szczegóły dotyczące modelu symulacyjnego zawarto w rozdziale 15.3 AE wnioskodawcy.

Na podstawie wyników otrzymanych w modelu symulacyjnym zaobserwowano, że postępowanie efektów terapii B-VEC nie jest stałe w czasie. W związku z powyższym uznano, że wykorzystanie niejednorodnego modelu Markowa, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia między stanami nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia, będzie bardziej wiarygodnym rozwiązaniem.

Przyjęte w modelu macierze przejść między stanami ciężkości choroby analizowano odrębnie dla:

- kohorty B-VEC i BSC;
- kohorty rozpoczynającej leczenie w wieku <6 lat, 6–17 lat i ≥18 lat;
- okresu leczenia, odpowiadającego 1–8 cyklowi (o długości 13 tygodni) w modelu Markowa.

Ze względu na obserwowaną w modelu stabilizację stanu zdrowia powyżej 104. tygodnia leczenia, w cyklach >8 przyjęto takie same macierze przejść, jak dla cyklu 8.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leku,
- koszty podania leku,
- koszty leków wspomagających,

- koszty leczenia objawów klinicznych,
- koszty monitorowania oraz
- koszty opatrywania ran.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych, nie mających wpływu na wyniki analizy.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie badania winietowego, w którym wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L. Badanie przeprowadzono w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (n=1 463), zrekrutowanej za pośrednictwem platformy ankietowej *Qualtrics*. Ponadto, zrekrutowano również chorych z DEB i ich opiekunów za pośrednictwem brytyjskiej organizacji Stowarzyszenie na rzecz Badań nad Dystroficznym Pęcherzowym Oddzielaniem się Naskórka (ang. *Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association*, DEBRA). Winiety przygotowano osobno dla dorosłych i dzieci.

Wyniki uzyskane z wypełnionych kwestionariuszy zostały w następnej kolejności zmapowane do wartości użyteczności z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości EQ-5D-3L (*Golicki 2010*).

Poniżej przedstawiono wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w analizie podstawowej. Szczegóły dotyczące analizy jakości życia pacjentów oraz wykorzystanych parametrów przedstawiono w rozdziale 5.5 AE wnioskodawcy.

Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia dla poszczególnych grup wiekowych przyjęte w analizie podstawowej

Stan zdrowia, grupa wiekowa	Użyteczność
Bardzo łagodny, <18 lat	
Łagodny, <18 lat	
Umiarkowany, <18 lat	
Ciężki, <18 lat	
Bardzo łagodny, ≥18 lat	
Łagodny, ≥18 lat	
Umiarkowany, ≥18 lat	
Ciężki, ≥18 lat	
Zgon	0

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.5.

Komentarz analityków Agencji

W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności oparte na badaniu winietowym,

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	B-VEC+BSC	BSC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Koszt leczenia [zł]		

Parametr	B-VEC+BSC	BSC
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		351 675,34

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 8.

Dla ocenianej technologii nie zaproponowano mechanizmu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS). Zgodnie z oszacowaniami stosowanie B-VEC+BSC w miejsce samego BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania B-VEC+BSC vs. BSC w perspektywie płatnika publicznego wyniósł ok. 352 tys. zł/QALY. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji⁹.

W AE wnioskodawcy przedstawiono również wyniki z perspektywy wspólnej, jednak ze względu na znikome różnice względem wyników uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego, nie zostały one przedstawione w niniejszej AWA. Dodatkowo, w analizie przeprowadzonej z perspektywy społecznej, ICUR dla porównania B-VEC+BSC vs. BSC oszacowano na ok. 251 tys. zł/QALY, tj. również powyżej aktualnego progu opłacalności.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę beremegenu geperpavecu nad komparatorem w populacji docelowej (badanie GEM-3), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR przedstawionej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla porównania beremegenu geperpavecu vs. BSC jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] w perspektywie NFZ. Oszacowana cena jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, analizę scenariuszy oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Szczegółowe informacje oraz parametry podlegające przeprowadzonym analizom wrażliwości znajdują się w rozdziałach 7., 9. i 10. AE wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza scenariuszy

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmian kluczowych parametrów i założeń modelowych na wyniki analizy.

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę wskazują, że parametrami/scenariuszami

⁹ Aktualny próg opłacalności: 244 821 PLN/QALY.

Pozostałe parametry analizy powodowały niewielką zmianę wartości ICUR (<10%).

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną (wielokierunkową) analizę wrażliwości przeprowadzono dla 1 000 symulacji. Wyniki analizy wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej w perspektywie płatnika publicznego wynosi [REDACTED], a w perspektywie społecznej [REDACTED].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Poza dwoma głównymi wariantami przyjętymi w analizie ekonomicznej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna: NFZ i świadczeniobiorcy), wnioskodawca przedstawił dodatkowo analizę przeprowadzoną z perspektywy społecznej (opiekunów rodzinnych pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy (do czasu osiągnięcia przez kohortę wieku 101 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	–
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności oparte na badaniu winietowym, [REDACTED]
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. W analizie przedstawiono następujące ograniczenia (**rozdz. 12. AE wnioskodawcy**):

- *Z uwagi na przewlekły charakter DEB, m.in. związany z występowaniem ran nawracających, w niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. (...)*

- *Wartości użyteczności zostały zatem oszacowane na podstawie badania winietowego (...), co również wiąże się z ograniczeniem. (...)*
- *W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie raport NICE HST28, który mógłby posłużyć za alternatywne źródło użyteczności w modelu, natomiast aby móc je wykorzystać, dane te wymagały dodatkowego mapowania między stanami zdrowia w modelu NICE HST28, a stanami zdrowia w niniejszym modelu, co stanowi ich ograniczenie. (...)*
- *Ponadto w celu oszacowania liczby ran w zależności od stanu zdrowia, w modelu symulacyjnym, dokonano odpowiednich założeń, m.in. (...)*
- *(...) zakresy procentowej BSA pokrytej otwartymi ranami zaproponowane w protokole badania Bruckner 2020, tj. <10%, 10-30% i >30% nie są idealnie zgodne z zakresami odpowiednimi dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu Markowa, tj. 2,1-5,0%, 5,0-25,0% i >25% (...).*

- *Na ograniczenie niniejszej analizy wpływ ma również przyjęcie założenia stanowiącego, że jeżeli w macierzy przejść (uzyskanej z wyników modelu symulacyjnego) nie obserwowano żadnych przejść z danego stanu zdrowia, założono, że chorzy w tym stanie nie zmieniają stanu zdrowia. (...)*
- *Dodatkowo w analizie podstawowej przyjęto arbitralnie, że roczny wskaźnik dyskontynuacji terapii B-VEC wynosi 1%, tj. 0,25% w cyklu, co może rzutować na ograniczenie wiarygodności uzyskanych wyników. (...)*
- *Śmiertelność chorych w różnych podtypach DEB przyjęto na podstawie badania Petrof 2021, natomiast w celu wykorzystania jej w niniejszej analizie wymagane było uzależnienie stanu ciężkości choroby od podtypu RDEB-NS/S. Przyjęto zatem odpowiednie założenia (...), które wydają się najbardziej wiarygodne, z uwagi na wpływ ciężkości choroby na zwiększenie śmiertelności chorych o podtypie RDEB. Jest to jednak decyzja arbitralna, która ogranicza modelowanie śmiertelności.*
- *W kontekście analizy kosztów przyjęto arbitralnie, że 80% chorych rozpoczynających leczenie w programie lekowym będzie uczestniczyło w dzieleniu fiołki. (...)*
- *Ograniczeniem analizy kosztów jest również uzyskanie znacznej różnicy pomiędzy kosztami opatrunków oszacowanych na różne sposoby (...).*

- (...) przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni, a długość cyklu wynosi 13 tygodni.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W analizie podstawowej przyjęto, że 80% pacjentów będzie uczestniczyć w dzieleniu fiolek. ChPL Vyjuvek wskazuje natomiast na możliwość przechowywania gotowego do podania produktu leczniczego przez 7 dni w temperaturze 2–8°C lub do 42 dni po zamrożeniu. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił szczegółowe uzasadnienie przyjętego poziomu optymalizacji. Rzeczywisty stopień wykorzystania dzielenia fiolek w warunkach praktyki klinicznej w Polsce pozostaje jednak obarczony niepewnością. Niepewność w tym zakresie potwierdza również opinia ankietowanego przez Agencję eksperta, prof. Owczarka, który wskazał, że skala wykorzystania dzielenia fiolek będzie zależeć od uwarunkowań organizacyjnych i obecnie pozostaje trudna do wiarygodnego oszacowania.
- Nie wykazano efektywności kosztowej B-VEC ani z perspektywy NFZ, ani z perspektywy społecznej. Należy przy tym zauważyć, że mimo niewielkiego przekroczenia progu opłacalności w analizie podstawowej przeprowadzonej z perspektywy społecznej, prawdopodobieństwo uzyskania efektywności kosztowej przy obowiązującym progu opłacalności oszacowano na ok. [redacted]

W celu potwierdzenia poprawności i wiarygodności modelu wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną. W odniesieniu do tych działań wskazano, że w ramach:

- walidacji wewnętrznej testowano wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu oraz weryfikowano czy w każdym kolejnym cyklu odsetki pacjentów znajdujących się w modelach sumują się do wartości zgodnych z ich założeniami;
- walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w AE wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego;
- walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania wykorzystanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Na podstawie przeprowadzonej walidacji wewnętrznej stwierdzono, że testowane wartości (tj. koszt leku Vyjuvek, zerowy horyzont czasowy analizy oraz różne wartości użyteczności zdrowia dorosłych w umiarkowanym stanie choroby) skutkują uzyskaniem oczekiwanych wyników w modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oraz porównano model z innymi modelami opisanymi w odnalezionych dokumentach. Wskazano, że rozbieżności względem odnalezionych publikacji wynikają głównie z przyjętej techniki analitycznej oraz uwzględnionej populacji docelowej.

Wnioskodawca przedstawił raport z przeprowadzonych walidacji. Szczegóły zawarto w rozdz. 11. AE wnioskodawcy.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach. Opis i działanie modelu są spójne, a przedstawione obliczenia zgodne z deklarowanymi założeniami.

5.3.2. **Obliczenia własne Agencji**

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

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od października 2026 do końca września 2028 roku.

Struktura modelu (jeśli dotyczy)

Wyniki i założenia analizy wpływu na budżet oparto na modelu obliczeniowym wykorzystanym w analizie ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią chorzy z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka, potwierdzonym badaniem genetycznym na obecność mutacji w genie COL7A1, od urodzenia.

Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto na danych

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357, z późn. zm.)¹⁰, badania genetyczne w kompleksowej diagnostyce chorób spowodowanych genetycznie uwarunkowanymi defektami kolagenu i mutacjami w innych genach o podobnej funkcji są finansowane ze środków publicznych.

Udziały w rynku

Udziały rynkowe technologii wnioskowanej (B-VEC+BSC) i komparatora (BSC) w scenariuszu nowym wnioskodawca określił

Dodatkowo przyjęto, że chorzy będą włączani do terapii równomiernie w danym roku, tj. udziały rynkowe będą rosły liniowo między 1. a 12. miesiącem oraz między 13. a 24. miesiącem.

Oszacowanie udziałów w rynku przedstawiono w Tabeli 19 poniżej.

Tabela 19. Oszacowane udziały w rynku

Terapia	Udziały na koniec 1. roku analizy	Udziały na koniec 2. roku analizy
B-VEC+BSC		
BSC		

¹⁰ Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357, z późn. zm.), <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/swiadczenia-gwarantowane-z-zakresu-ambulatoryjnej-opieki-18043214> [dostęp: 23.07.2026].

Uwzględnione koszty

Kategorie kosztowe analizy wpływu na budżet przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Komentarz analityków Agencji

W przesłanej do Agencji opinii, prof. Witold Damian Owczarek, konsultant krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii, oszacował aktualną liczbę pacjentów z DEB na 80–100 chorych, dodając, że dane literaturowe pozwalają oszacować populację na 95 chorych. Według eksperta, w przypadku objęcia wnioskowanej interwencji refundacją w I roku stosowałoby ją 80% pacjentów, w II roku – 90%. Profesor Owczarek oparł wyniki na danych literaturowych: raporcie AOTMiT 2023 i publikacji Khanna 2024.

Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt oszacowała liczbę chorych na DEB w Polsce na ok. 100 osób jednocześnie wskazując, że w I roku refundacji oceniana technologia mogłaby być stosowana przez ok. 30% pacjentów, a w II roku przez ok. 50% pacjentów. Przedstawione dane stanowią szacunki własne ekspertki.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	55 490 846	77 951 925	55 483 368	77 917 100

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Vyjuvek w wariantcie podstawowym spowoduje wzrost wydatków NFZ oraz wzrost wydatków w perspektywie wspólnej o ok. 55,5 mln PLN w 1. roku i ok. 78,0 mln PLN w 2. roku refundacji.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę dla wariantu minimalnego i maksymalnego liczebności populacji docelowej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym oraz maksymalnym z perspektywy NFZ (mln PLN)

Wariant	Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok
Minimalny	52,0	73,1
Maksymalny	59,0	82,8

W celu oceny wpływu niepewności parametrów i założeń modelowych na wyniki wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, obejmującą analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy.

W tabeli poniżej (Tabela 23) przedstawiono warianty, które w przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości miały największy wpływ na wyniki, zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości dla wariantów o największym wpływie na wyniki analizy (perspektywa NFZ)

Parametr	Wartość podstawowa	Nowa wartość parametru	Wynik inkrementalny w wariancie prawdopodobnym (mln PLN)	
			1.rok	2. rok
Analiza podstawowa	n/d		55,49	77,95

Zmiana pozostałych analizowanych wariantów skutkowałą zmianą kosztów inkrementalnych o mniej niż 10% w obu analizowanych perspektywach.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 3. BIA wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na Szczegółowy komentarz w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie przyjętych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej [REDAKTOWANO], jednak założenia te pozostają obarczone niepewnością ze względu na brak danych empirycznych potwierdzających tempo wdrażania terapii w praktyce klinicznej. Należy jednocześnie zauważyć, że jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów, prof. Owczarek, oszacował odsetek pacjentów stosujących ocenianą technologię na poziomie 80% w I roku i 90% w II roku po objęciu jej refundacją.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowane przez wnioskodawcę we wniosku roczne wielkości dostaw produktu leczniczego Vyjuvek odpowiadają zapotrzebowaniu wynikającemu z oszacowań przyjętych w wariancie podstawowym.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	–

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (rozdz. 6. BIA wnioskodawcy):

- Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu [REDAKTOWANO]

Komentarz analityków Agencji

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawione przez wnioskodawcę w analizie podstawowej oparto na [REDAKTOWANO]. Należy jednak zauważyć, że w analizie wrażliwości zastosowanie alternatywnego oszacowania populacji, opartego na [REDAKTOWANO]

- Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono [REDAKTOWANO]

Przyjęto również założenie, że chorzy będą włączani do terapii równomiernie w danym roku, tj. udziały rynkowe będą rosły liniowo między 1. a 12. miesiącem oraz między 13. a 24. miesiącem. Niepewność związana z [redacted] jest ograniczeniem niniejszej analizy. Alternatywne wartości udziałów rynkowych testowano zatem w ramach analizy wrażliwości.

Komentarz analityków Agencji

Wskazane przez wnioskodawcę ograniczenie należy uznać za zasadne. Z uwagi na niepewność dotyczącą rzeczywistej liczby pacjentów, którzy będą kwalifikowani do programu lekowego, zwrócono się do wnioskodawcy o przedstawienie dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości uwzględniającego objęcie leczeniem 100% populacji spełniającej kryteria kwalifikacji.

W odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych wnioskodawca odniósł się do prośby Agencji o przedstawienie dodatkowego scenariusza wrażliwości w następujący sposób: „(...) [redacted]

W związku z powyższym, nie testowano, sugerowanych przez analityków AOTMiT, 100% udziałów technologii wnioskowanej w populacji docelowej, natomiast zastąpiono wartość maksymalnych docelowych udziałów w scenariuszu nowym wartością [redacted]

Należy podkreślić, że pomimo przedstawionej argumentacji, rzeczywisty odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją pozostaje obciążony niepewnością.

- W niniejszej analizie występują również ograniczenia związane z modelowaniem skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów porównywanych terapii, które to modelowanie bazuje na modelu wykorzystanym w Analizie ekonomicznej. Zatem należy podkreślić, że większość ograniczeń wyodrębnionych w 12. rozdziale Analizy ekonomicznej, dotyczą również niniejszej analizy.

W ramach weryfikacji poprawności dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Oceniono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz. Poprawność działania modelu sprawdzono m.in. testując działanie zawartych sekwencji obliczeń oraz wprowadzając wartości zerowe. Nie odnaleziono błędów w działaniu modelu.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

W ramach prośby o opinie ekspertów klinicznych zwrócono się również z pytaniem o ewentualne uwagi do zapisów uzgodnionego programu lekowego. Zgłoszone odpowiedzi przedstawiono w Tabeli 25.

Tabela 25. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Część programu	Uwagi	
	prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek	prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Brak uwag	Nie
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	Brak uwag	Nie
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	Brak uwag <i>Kryterium wyłączenia, oparte na braku $\geq 50\%$ redukcji powierzchni ran nie jest wskaźnikiem zwalidowanym dla leczenia Vyjuvek (w badaniu rejestracyjnym podstawowym kryterium skuteczności było całkowite zamknięcie wybranej rany) jednak nie zgłaszam uwag co do jego pozostawienia w programie.</i>	Nie
Dawkowanie leku w programie	Brak uwag	Nie
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Brak uwag	Nie
Monitorowanie i skuteczność leczenia	Brak uwag	Nie

Uwagi analityków AOTMiT

- Wśród kryteriów wyłączenia z proponowanego programu lekowego wymienia się m.in.: „1) brak uzyskania trwałej odpowiedzi terapeutycznej na leczenie beremagene geperpavec definiowane jako nieuzyskanie redukcji powierzchni ran $\geq 50\%$ (dotyczy ran, których leczenie zostało zainicjowane na pierwszej wizycie terapeutycznej) po 6 miesiącach leczenia”.

Zapis ten zgodny jest z punktem końcowym dotyczącym oceny skuteczności zastosowanym w badaniu klinicznym fazy I/II (NCT01263379), w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność autologicznych przeszczepów keratynocytów poddanych korekcji genetycznej u pacjentów z recesywną postacią dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka (RDEB). W badaniu przeszczepy aplikowano jednorazowo na wybrane rany, a następnie prowadzono długoterminową obserwację pacjentów. Skuteczność oceniano na poziomie poszczególnych miejsc przeszczepienia z wykorzystaniem globalnej oceny badacza (ang. *investigator global assessment*), klasyfikując stopień wygojenia rany względem wartości wyjściowej jako $<50\%$, $50-74\%$ lub $\geq 75\%$. Wyniki przedstawiano m.in. jako odsetek miejsc, w których uzyskano co najmniej 50% wygojenia rany.

Zdaniem analityków AOTMiT zasadne wydaje się doprecyzowanie brzmienia ww. proponowanego kryterium wyłączenia z programu lekowego. W obecnym kształcie zapis może sugerować, że ocena skuteczności leczenia odnosi się wyłącznie do ran, których leczenie zainicjowano podczas pierwszej wizyty terapeutycznej. Nie jest natomiast jednoznaczne czy analogiczna ocena miałaby być prowadzona również w odniesieniu do ran, których leczenie rozpoczęto na późniejszym etapie terapii. W celu uniknięcia wątpliwości interpretacyjnych zasadne byłoby doprecyzowanie, że ocena skuteczności przeprowadzana jest odrębnie dla każdej rany, po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia jej leczenia.

Dodatkowo należy wspomnieć, iż w opisywanym w niniejszej AWA badaniu GEM-3, dotyczącym stosowania B-VEC w populacji pacjentów z DEB, punkt końcowy dotyczący oceny trwałości odpowiedzi terapeutycznej zdefiniowano inaczej, tj. jako całkowite wygojenie rany (100% zamknięcie powierzchni rany), potwierdzone podczas co najmniej dwóch kolejnych wizyt odbywających się w odstępie 2 tygodni.

Należy jednocześnie zauważyć, że prof. Owczarek wskazał, iż kryterium oparte na nieuzyskaniu $\geq 50\%$ redukcji powierzchni ran nie stanowi zwalidowanego wskaźnika skuteczności dla terapii B-VEC, ponieważ w badaniu rejestracyjnym GEM-3 skuteczność oceniano na podstawie całkowitego zamknięcia rany. Mimo tych zastrzeżeń ekspert nie zgłosił uwag co do pozostawienia omawianego kryterium w programie lekowym.

- Zasadne wydaje się doprecyzowanie zapisu dotyczącego monitorowania skuteczności leczenia. W treści programu wskazano, że ocena skuteczności terapii powinna być prowadzona „(...) *wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia z programu*”. Jednocześnie w pkt 1 kryteriów wyłączenia wskazano wyłącznie kryterium nieuzyskania redukcji powierzchni rany o $\geq 50\%$ po 6 miesiącach leczenia.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Vyjuvek (beremagene geperpavec) we wskazaniu: w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB) z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.08.2026 przy zastosowaniu słów kluczowych Vyjuvek i seremagene geperpavec. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2025, G-BA 2026) oraz projekt negatywnej rekomendacji NICE 2026. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na udowodnioną skuteczność seremagene geperpavec w zakresie całkowitego wygojenia rany względem placebo (BSC), brak alternatywnych metod leczenia oraz innowacyjność leku. W ocenie G-BA seremagene geperpavec zapewnia dodatkową korzyść terapeutyczną, jednak dostępne dane nie pozwalają na określenie skali tej korzyści.

W projekcie negatywnej rekomendacji NICE, pomimo uznania wysokiej niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oraz potencjalnych dodatkowych korzyści klinicznych związanych ze stosowaniem seremagene geperpavec, wskazano na liczne niepewności dotyczące modelu ekonomicznego oraz nieakceptowalną efektywność kosztową wynikającą z oszacowanych wartości ICER przekraczających przyjęty próg opłacalności.

Szczegóły rekomendacji przedstawia tabela poniżej (Tabela 26).

Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne dla Vyjuvek (beremagene geperpavec) w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2026 Wielka Brytania Link	W leczeniu ran skórnych związanych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka.	Status: w trakcie. Projekt rekomendacji (ang. draft guidance): rekomendacja negatywna NICE nie rekomenduje stosowania produktu Vyjuvek w leczeniu ran związanych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB) u pacjentów z mutacją(-ami) w genie COL7A1. Jednocześnie podkreślono, że rekomendacja ma charakter wstępny i może ulec zmianie po konsultacjach. Uzasadnienie • Dostępne dane sugerują, że seremagene geperpavec może być skuteczniejszy od ekstraktu z kory brzozy, jednak wielkość przewagi pozostaje niepewna z uwagi na brak bezpośrednich badań porównawczych oraz istotne różnice między badaniami wykorzystanymi do porównania pośredniego. • Liczne niepewności dotyczące modelu ekonomicznego (m.in. populacji, która faktycznie będzie kwalifikowana do leczenia w praktyce klinicznej, modelowania przebiegu choroby oraz gojenia i ponownego otwierania się ran, wielkości efektu klinicznego względem komparatorów oraz rzeczywistego zużycia produktu w długim okresie). • Pomimo uznania wysokiej niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oraz potencjalnych dodatkowych korzyści klinicznych, najbardziej prawdopodobne wartości ICER pozostają istotnie powyżej progu akceptowalnej opłacalności, a dostępne dane nie pozwalają wiarygodnie oszacować efektywności kosztowej technologii. Przewidywana data publikacji: 18 listopada 2026.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2025 Francja Link	W leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB) z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1), od urodzenia.	<u>Rekomendacja pozytywna:</u> Vyjuvek (beremagene geperpavec) zapewnia umiarkowaną dodatkową wartość kliniczną w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB) z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1), od urodzenia. <u>Uzasadnienie</u> - Niezaspokojona potrzeba medyczna w leczeniu dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB), w przypadku którego obecne opcje terapeutyczne ograniczają się wyłącznie do pielęgnacji skóry prowadzonej przez pielęgniarki, stosowanie opatrunków i warstw kontaktowych (wyrobów medycznych). - Leczenie ciężkiej i rzadkiej choroby, istotnie wpływającej na jakość życia pacjentów. - Znacząca innowacja terapeutyczną leku Vyjuvek (pierwsza terapia genowa o miejscowym zastosowaniu w DEB). - W badaniu klinicznym wykazano wyższość beremagene geperpavec względem placebo (żelu nośnikowego) w zakresie odsetka pacjentów z całkowitym zamknięciem rany utrzymującym się przez 2 kolejne tygodnie po 3 oraz 6 mies. - Profil bezpieczeństwa uznano za akceptowalny, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były dreszcze i świąd. - Uznano, że korzyści ze stosowania technologii Vyjuvek przeważają nad niepewnościami, a lek powinien być refundowany w pełnym zakresie wskazań, od urodzenia.
G-BA 2026 Niemcy Link	W leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB) z mutacją (-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1), od urodzenia.	<u>Rekomendacja pozytywna:</u> Rezolucja Wspólnego Komitetu Federalnego (G-BA) w sprawie zmiany Dyrektywy Farmaceutycznej (Załącznik XII) – beremagene geperpavec (leczenie ran w dystroficznym pęcherzowym oddzielaniu się naskórka, wszystkie grupy wiekowe). <u>Uzasadnienie</u> - W badaniu klinicznym wykazano statystycznie istotną przewagę beremagene geperpavec nad placebo w zakresie całkowitego wygojenia się rany po 3 oraz 6 mies. - G-BA uznał istnienie niewymiernej dodatkowej korzyści beremagene geperpavec, ponieważ dostępne dane naukowe nie pozwalają na jej ilościowe oszacowanie.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 27. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Leczenie ran u pacjentów z DEB z mutacją w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Tak	Tak	Leczenie ran u pacjentów z DEB z mutacją w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia		
Chorwacja	Tak	Tak	Leczenie ran u pacjentów z DEB z mutacją w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Tak	Leczenie ran u pacjentów z DEB z mutacją w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia		
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Leczenie ran u pacjentów z DEB z mutacją w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia		
Norwegia	Tak	Tak	Leczenie ran u pacjentów z DEB z mutacją w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Tak	Tak	Leczenie ran u pacjentów z DEB z mutacją w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Włochy	Tak	Tak	Leczenie ran u pacjentów z DEB z mutacją w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Vyjuvek jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). We wszystkich przypadkach finansowanie dotyczy leczenia ran u pacjentów z DEB z mutacją w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	Vyjuvek® (beremagene geperpavec) w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa, 2026.
Analiza kliniczna	Vyjuvek® (beremagene geperpavec) w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Analiza kliniczna, MAHTA, Warszawa, 2026.
Analiza ekonomiczna	Vyjuvek® (beremagene geperpavec) w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Analiza ekonomiczna, MAHTA, Warszawa 2026.
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Vyjuvek® (beremagene geperpavec) w leczeniu ran u chorych z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa 2026.

Badania pierwotne i wtórne

Brena 2026	Brena M., Guez S., Lospalluti L., <i>Topical gene therapy for severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa: clinical outcomes and multidisciplinary management in three patients treated with beremagene geperpavec (B-VEC) in Italy – a case series</i> , Drugs Context 2026;15:2026-2-4. https://doi.org/10.7573/dic.2026-2-4 .
Bruckner 2020	Bruckner AL, Losow M, Wisk J, et al. The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers. Orphanet J Rare Dis. 2020 Jan 3;15(1):1. doi: 10.1186/s13023-019-1279-y. PMID: 31900176; PMCID: PMC6942340. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6942340/ .
Danescu 2024	Danescu S. et al., <i>Treatment of Epidermolysis Bullosa and Future Directions: A Review</i> , Dermatology and Therapy 2024;14:2059–2075.
Eng 2021	Eng VA, Solis DC, Gorell ES, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey. J Am Acad Dermatol. 2021 Nov;85(5):1161-1167. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.028. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32199895. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962220304424?via%3Dihub
Guide 2022	Guide S.V. et al., <i>Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa</i> , The New England Journal of Medicine. 2022;387(24):2211–2219.
Marinkovich 2025	Marinkovich M.P. et al., <i>Long-Term Safety and Tolerability of Beremagene Geperpavec-svdt (B-VEC) in an Open-Label Extension Study of Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa</i> , American Journal of Clinical Dermatology 2025;26:623–635, https://doi.org/10.1007/s40257-025-00942-y .
Pabón-Carrasco 2024	Pabón-Carrasco M. et al., <i>Management of Skin Lesions in Patients with Epidermolysis Bullosa by Topical Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis</i> , Healthcare 2024;12(2):261.
Wang 2025	Wang W.M. et al., <i>Treatment progress of inherited epidermolysis bullosa</i> , Expert Opinion on Biological Therapy 2025;25(8):847–857.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

DEBRA 2017	International Consensus. Best Practice Guidelines, Skin and wound care in Epidermolysis Bullosa. Wounds International, 2017; https://woundsinternational.com/best-practice-statements/best-practice-guidelines-skin-and-wound-care-in-epidermolysis-bullosa/ [dostęp: 20.08.2026].
ERN 2021	Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases; J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021; 35(12):2349-2360. doi: 10.1111/jdv.17629 [dostęp: 20.08.2026].
G-BA 2026	Gemeinsamer Bundesausschuss 2026, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-12359/2026-02-19_AM-RL-XII_Beremagen-geperpavec_D-1229_TrG_EN.pdf [dostęp: 21.08.2026].
El Hachem 2025	El Hachem M. i in., <i>Taking care of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa from birth to adulthood: a multidisciplinary Italian Delphi consensus</i> ; Orphanet Journal of Rare Diseases (2025) 20:128, https://doi.org/10.1186/s13023-025-03635-1 [dostęp: 02.09.2026].
HAS 2025	Haute Autorite de Sante 2025, Francja, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3543163/fr/vyjuvek-beremagene-geperpavec [dostęp: 21.08.2026].
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence 2026, Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10868 [dostęp: 21.08.2026].

PTLR 2020	Wytyczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych – przegląd dostępnych substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu ran. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran. Leczenie Ran 2020; 17(1): 1-21, https://ptlr.org/wp-content/uploads/2022/05/Wytyczne_postepowanie-miejscoWego-W-ranach-niezakazonych.pdf [dostęp: 20.08.2026].
PTLR 2023	Sopata M., Mrozikiewicz-Rakowska B., Jawień A., i in. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran – postępowanie przeciwdrobnoustrojowe w ranie skolonizowanej, z cechami infekcji i zagrożonej infekcją w erze antybiotykooporności. Leczenie Ran. 2023; 20(3): 71–90, https://www.researchgate.net/publication/377655238_Stanowisko_Polskiego_Towarzystwa_Leczenia_Ran_-_postepowanie_przeciwdrobnoustrojowe_w_ranie_skolonizowanej_z_cechami_infekcji_i_zagrozonej_infekcja_w_erze_antybiotykoopornosci [dostęp: 20.08.2026].
Saad 2024	Saad R., Duipmans J, Yerlett N. i in., <i>Neonatal epidermolysis bullosa: a clinical practice guideline</i> . Br J Derm.atol. 2024; 190(5): 636-656, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38175636/ [dostęp: 20.08.2026].
Pozostałe publikacje	
ChPL Vyjuvek	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyjuvek (data ostatniej aktualizacji: 08.06.2026), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyjuvek-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 24.07.2026].
EMA RMP 2025	Krystal Biotech Netherlands B.V., <i>EU Risk Management Plan (RMP) for Vyjuvek (beremagene geperpavec [B VEC])</i> , Wersja 5.0, 27 lutego 2025.
EMA Vyjuvek	European Medicines Agency Vyjuvek, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyjuvek [dostęp: 24.07.2026].
EPAR Vyjuvek	European Public Assessment Report Vyjuvek, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyjuvek-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 27.07.2026].
EudraVigilance (ADRReports)	https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html .
FDA AEMS	FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS) Public Dashboard, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis .
Golicki 2010	Golicki D. et al., <i>Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe</i> , Value Health 2010;13(2):289-97.
Lista TLI	Ministerstwo Zdrowia, Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 11.06.2026 https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-11062026 [dostęp: 31.08.2026].
NICE HST28	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Highly Specialised Technology. Birch barkextract for treating skin wounds associated with dystrophic and junctional epidermolysis bullosa</i> [ID1505], 2023.
Petrof 2022	Petrof G. et al., <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.
Raport Filsuvez (8/2023)	Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, Filsuvez, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2023 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/8_Filsuvez_REOPTR.pdf
Raport Vyjuvek (OTLI.425.1.2025.5)	Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, Vyjuvek, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2026 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2026/OTLI.425.1.2025.5%20TLI%20Vyjuvek%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 27.07.2026].

Rozporządzenie MZ	Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357, z późn. zm.), https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/swiadczenia-gwarantowane-z-zakresu-ambulatoryjnej-opieki-18043214 [dostęp: 23.07.2026].
Skala IHE	Institute of health economics (IHE). Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies and Instructions for Use https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fihe.ca%2Ffiles%2Fihe_quality_appraisal_checklist_for_case_series_studies_and_guidance.docx&wdOrigin=BROWSELINK [dostęp: 21.08.2026].
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253); https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696 .
WHO UMC	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, http://www.vigiaccess.org/ .