



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 134/2026 z dnia 14 września 2026 roku
w sprawie oceny leku Vyjuvek (beremagene geperpavec) w ramach
programu lekowego „Leczenie dystroficznego pęcherzowego
oddzielania się naskórka (ICD-10: Q81.2)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vyjuvek (beremagene geperpavec), zawiesina i podłoże żelowe do sporządzania żelu, PFU/ml, 1 fiolka 1 ml zawiesiny + 1 fiol. 1,5 ml żelu, GTIN: 0415019787729, we wskazaniu: leczenie 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 programu lekowego „Leczenie dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka (ICD-10: Q81.2)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem:

- *obniżenia ceny leku,*
- *zastosowania mechanizmu typu cap, w celu ograniczenia wydatków płatnika publicznego.*

Rada zgłasza następującą uwagę do programu lekowego:

Należy doprecyzować brzmienie przedmiotowego kryterium wyłączenia (nieuzyskanie redukcji powierzchni ran $\geq 50\%$ po 6 miesiącach leczenia), 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.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Stanowisko dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Vyjuvek (beremagene geperpavec) w leczeniu ran u pacjentów 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. 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 (B-VEC) nie został włączony na listę technologii o wysokim poziomie innowacyjności opublikowaną przez Ministerstwo Zdrowia 12 czerwca 2026 r.

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 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 urodzeń.

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.

Leczenie chorych z DEB opiera się na pielęgnacji ran, łagodzeniu dolegliwości związanych ze świądem i bólem oraz postępowaniu przeciwinfekcyjnym. W objawowym leczeniu pacjentów wykorzystuje się atraumatyczne opatrunki, tj. nieprzywierające opatrunki z warstwą kontaktową, opatrunki piankowe, hydrożelowe i alginianowe. W leczeniu bólu i świądu stosuje się leki przeciwbólowe, w tym opioidy oraz leki stosowane w bólu neuropatycznym, a także metody nefarmakologiczne. Ponadto, ze względu na ryzyko rozwoju zmian nowotworowych wytyczne zalecają regularne monitorowanie stanu skóry chorych. Jako komparator dla badanej technologii należy uznać leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC).

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.

Dowody naukowe

Kluczowe dowody naukowe dla oceny efektywności klinicznej 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). Czas interwencji 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 wewnątrzgrupowego ogranicza możliwość bezpośredniego porównania wyników względem komparatora w zakresie jakości życia oraz występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

W badaniu klinicznym GEM-3 jakiejkolwiek 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.

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.

Wytyczne kliniczne

Najnowsze wytyczne El Hachem 2025 wymieniają 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.

Problem ekonomiczny

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 refundacji.

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

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.

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

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.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2025, G-BA 2026). Zwraca się w nich uwagę na udowodnioną skuteczność B-VEC w zakresie całkowitego wygojenia rany, brak alternatywnych metod leczenia oraz innowacyjność leku.

W projekcie negatywnej rekomendacji NICE, pomimo uznania wysokiej niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oraz potencjalnych dodatkowych korzyści

klinicznych związanych ze stosowaniem B-VEC, wskazano na liczne niepewności dotyczące modelu ekonomicznego oraz nieakceptowalną efektywność kosztową.

Główne argumenty decyzji

- *niezaspokojona potrzeba medyczna;*
- *innowacyjny mechanizm działania skierowany na przyczynę choroby;*
- *krótkoterminowa skuteczność terapii potwierdzona w badaniach;*
- *postępowanie zgodne z najnowszymi rekomendacjami klinicznymi;*
- *dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne;*
- *brak efektywności kosztowej;*
- *niepewność dotycząca kosztów dla płatnika publicznego.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTLI.4131.3.2026 „Wniosek o objęcie refundacją leku Vyjuvek (beremagene geperpavec) w ramach programu lekowego: »Leczenie dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka (ICD-10: Q81.2)«”, 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 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.).

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

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