



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА СОЦІАЛЬНОЇ ФАРМАЦІЇ



У рамках проєкту
Національного фармацевтичного університету
«ФАРМАЦЕВТИЧНІ НАУКОВІ ШКОЛИ СЛОБОЖАНЩИНИ»
до 15-річчя наукової школи професора *Алли КОТВИЦЬКОЇ*

«СОЦІАЛЬНА ФАРМАЦІЯ: СТАН, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ»

МАТЕРІАЛИ
Х МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

28 травня 2025 року



Харків
НФаУ
2025

ОЦІНКА ІННОВАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ЛІКУВАННЯ РАН У ПАЦІЄНТІВ ІЗ БУЛЬОЗНИМ ЕПІДЕРМОЛІЗОМ

Назаркіна В. М., Сліпцова Н.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

socpharm@nuph.edu.ua

Проведено оцінку клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності використання інноваційних МТ для лікування ран у пацієнтів, що страждають на бульозний епідермоліз (БЕ) – рідкісне генетичне захворювання, що має тяжкий перебіг і потребує постійного підтримуючого лікування та догляду. В основу дослідження покладено принципи доказової медицини та оцінки медичних технологій (ОМТ). Розроблено пошукову стратегію та здійснено пошук результатів клінічних досліджень і наукових публікацій у базах даних (БД) доказової медицини Pubmed, Cocrane, ClinicalTrials. Також до уваги бралися дані звітів, опублікованих на офіційних сайтах FDA та ЕМА. Останнім часом активно розробляються та впроваджуються інноваційні медичні технології (МТ) – лікарські засоби передової терапії (ЛЗПТ), зокрема, засоби генної, клітинної, тканинної терапії. Клінічні дослідження (КД) свідчать про їхню достатньо високу ефективність та безпеку. Разом з тим, економічна доцільність застосування інноваційних МТ у більшості країн не підтверджена через надмірно високу вартість лікування. Для України наразі також ці МТ недоступні. Одним з можливих варіантів може бути закупівля таких МТ за договорами керованого доступу, що передбачають проведення перемовин щодо ціни і укладання прямої угоди з виробником.

Ключові слова: рідкісні (орфанні) захворювання, бульозний епідермоліз, інноваційні медичні технології, оцінка, лікарські засоби передової терапії.

Вступ. Бульозний епідермоліз (БЕ) – це рідкісне, генетично обумовлене захворювання шкіри, яке характеризується надзвичайною крихкістю епідермісу.

Будь-який механічний вплив може спричинити утворення болісних пухирів і відкритих ран [1]. Залежно від мутації у відповідному гені, що відповідає за білки, які забезпечують зв'язок між шарами шкіри, виділяють кілька типів БЕ: простий, дистрофічний, межовий (юнкціональний) і Кіндлер [2]. У найтяжчих формах ураження охоплюють не тільки шкіру, а й слизові оболонки, внутрішні органи, що суттєво скорочує тривалість та знижує якість життя пацієнтів. В умовах зростаючих незадоволених медичних потреб та обмежених ресурсних можливостей пошук шляхів удосконалення медичної й фармацевтичної допомоги орфанним пацієнтам є актуальним і важливим завданням.

Методи та матеріали. На засадах доказової медицини та оцінки медичних технологій (ОМТ) проведено пошук і критичну оцінку результатів клінічних досліджень, наукових публікацій у БД Pubmed, Cocrane, ClinicalTrials.

Результати досліджень. На сьогодні радикального методу лікування БЕ не існує. Більшість терапевтичних підходів зосереджені на симптоматичному лікуванні та догляді: профілактиці інфекцій, щоденній обробці ран, знеболенні та нутритивній підтримці. Оскільки шкіра таких пацієнтів не виконує повноцінно свої захисні функції, велике значення мають стерильність і контроль інфекцій. Така підтримуюча терапія надзвичайно затратна та вимагає постійної уваги з боку медичного персоналу й родини [3, 4].

Останнє десятиліття стало періодом проривів у дослідженні можливих методів етіотропної терапії БЕ [5]. За результатами систематичного огляду літературних джерел за підходом RISCO визначені найбільш перспективні медичні технології (МТ), що розглядаються як потенційні шляхи до радикального лікування цієї хвороби. Це засоби передової терапії, а саме:

1. Генна терапія. Один з найперспективніших напрямків – упровадження функціональної копії гена, який втратив або змінив свою функцію. У 2017 р. в Італії вперше було успішно пересаджено шкіру, вирощену з модифікованих стовбурових клітин пацієнта з дистрофічним БЕ (DEB). Вчені використали ретровірусні вектори, щоб доставити «здорову» версію гена LAMB3, що

відповідає за синтез ламініну-332 – білка, необхідного для прикріплення епідермісу до дерми. Експеримент видався успішним – пацієнт вижив, шкіра зберігає стабільність кілька років.

2. Клітинна терапія – використання мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) або фібробластів, які можуть сприяти загоєнню шкіри й навіть частково замінювати дефектні клітини. Клінічні дослідження (КД) доводять, що внутрішньовенне введення аlogenних МСК може покращити стан шкіри й зменшити запалення. Інша МТ – трансплантація аlogenних або аутологічних фібробластів, що секретують колаген VII (білок, який часто дефіцитний у пацієнтів із DEB). Це дозволяє зміцнити шкірно-епідермальний зв'язок.

3. Білкова замісна терапія полягає у введенні рекомбінантних білків, які замінюють відсутні або дефектні білки шкіри. Наприклад, у разі DEB розглядається можливість локального чи системного введення колагену VII. головною проблемою залишається його ефективне проникнення до місця дії та запобігання імунній реакції.

4. Терапія за допомогою редагування геному (CRISPR/Cas9). Використовуючи цю МТ, дослідники намагаються безпосередньо виправляти мутації в клітинах пацієнта. Наразі цей метод на ранніх стадіях КД, він відкриває шлях до потенційного «генетичного лікування» БЕ.

5. Біоінженерні шкірні покриття. Останнім часом активно розробляються біоінженерні матриці та регенеративні пов'язки, які не лише захищають шкіру, а й стимулюють її відновлення. Деякі з них містять фактори росту, антимікробні агенти чи навіть живі клітини. Такі МТ можуть значно покращити якість життя хворих і прискорити загоєння ран.

Для більш детального вивчення були обрані три нещодавно затверджені ЛЗ за результатами КД і рекомендовані до використання у пацієнтів із різними формами БЕ. Це препарати у формі топічних гелів FILSUEVZ® (birch triterpenes), Vyjuvek™ (beremagene geparpavec) та засіб клітинної терапії Zevaskyn™ (prademagene zamikeracel, або pz-cel).

Перший препарат – Filsuvez, гель для місцевого застосування на основі тритерпенів берези, відомий також як Oleogel-S10, застосовують для лікування ран при DEB і JEB у дорослих пацієнтів і дітей з 6 місяців. Перевагами ЛЗ є можливість амбулаторного застосування, самостійного нанесення ЛЗ. Filsuvez сприяє загоєнню ран, модулюючи запалення, стимулює утворення нової тканини й підтримує шкірний бар'єр. ЛЗ містить сухий екстракт двох видів берези, що складається з природних речовин (бетулін, бетулінову кислоту, еритродіол, лупеол та олеанолову кислоту). Варто зауважити, що тритерпени берези використовуються для загоєння тяжких ран протягом тривалого часу, про що свідчать успішні результати КД. Filsuvez отримав десігнацію «орфанний препарат» 23.02.2011 р., у 2022 р. був схвалений ЕМА. У 2023 р. препарат Oleogel-S10 виробництва компанії «Amryt Pharma» був схвалений FDA для лікування DEB і JEB. Основою для цього є результати подвійного сліпого РКД EASE III фази (NCT03068780) за участі 223 пацієнтів (з них 195 осіб (87 %) страждають на DEB, 26 (11,7%) – JEB) з ранами розміром 10–50 см², які мали місце від 21 дня до 9 місяців. Серед учасників КД було 156 педіатричних пацієнтів (що становить 70 % від загальної кількості). Для забезпечення надійності доказів пацієнти були рандомно розподілені на дві групи (експериментальну та контрольну (плацебо) з кількістю пацієнтів 109 та 114). Кінцева точка – закриття цільової рани. Протягом 3 місяців кожні 4 дні на поверхню рани наносили гель шаром 1 мм. В результаті 41 % пацієнтів, які використовували Filsuvez (45 зі 109 осіб), досягли цільового закриття рани порівняно з 29 % групи плацебо (33 зі 114). Встановлено, що у пацієнтів дитячого віку на 70 % більше шансів досягти закриття рани за допомогою Filsuvez, порівняно з плацебо. Через 90 днів у пацієнтів зменшилася кількість перев'язок (на одну раз на 2 тижні). До 90-го дня понад третину пацієнтів експериментальної групи (n = 47; 36 %) більше не потребували щоденної зміни пов'язок проти 11 % пацієнтів групи плацебо (n = 53). Аналіз безпеки ЛЗ свідчить, що найбільш поширеними є реакції в місці застосування, такі як біль і свербіж, що спостерігалися у 7,3% в експериментальній групі та 6,1% – у контрольній. КД

свідчать про більш швидку повторну епітелізацію ран – рани закривалися швидше з Oleogel-S10, ніж без нього (15,3 проти 16,5 днів) [6].

Щодо економічної складової, то в результаті аналізу було встановлено, що ціна за упаковку гелю Filsuvez 10 % у пробірках 25 мл становить 1 905–2 200 дол. США. Складно розрахувати вартість курсу лікування, оскільки він залежить від площі ураженої поверхні шкіри та багатьох інших факторів. Але однозначно можна говорити про високу вартість такого лікування, що справляє значний вплив на бюджет. Тож до схем відшкодування цей ЛЗ не включено.

Другий аналізований ЛЗ – засіб генної терапії Vyjuvek™ (beremagene gerperavec-svdt, або B-VEC) компанії Krystal Biotech (США), який було схвалено FDA для лікування ДЕВ у пацієнтів віком від 6 місяців у травні 2023 р. Цей засіб у вигляді топічного гелю при нанесенні на поверхню шкіри усуває генетичну причину ДЕВ, відновлює функціональні копії ушкоджених генів, покращує загоєння ран. КД доведено ефективність – повне загоєння ран через 3 і 6 місяців. ЕМА було присвоєно B-VEC статус орфанного ЛЗ, що передбачає спрощену процедуру отримання дозволу на маркетинг в ЄС.

У пацієнтів із ДЕВ мутований ген COL7A1 призводить до дефіциту колагену VII, що спричиняє недостатнє утворення закріплюючих фібрил і призводить до ламкості й відшарування шкіри. Механізм дії ЛЗ полягає в доставці двох функціональних копій гена COL7A1 безпосередньо в клітини кератиноцитів і фібробластів відкритих ран. Для цього використовується генетично модифікований (створений в лабораторії) вірус простого герпесу (herpes-simplex virus type 1 – HSV-1). Організм отримує можливість виробляти білок колагену VII, потрібний для формування закріплюючих фібрил, які утримують разом епідерміс і дерму і сприяють закриттю рани [7, 8].

Для оцінки ефективності й безпеки B-VEC було проведене подвійне сліпе плацебо-контрольоване РКД (GEM-3) за участю 31 пацієнта із ДЕВ віком від 1 до 44 років (середній вік 17 років). Обробку ран проводили щотижня до повного загоєння. Клінічним результатом є повне загоєння рани (100 % закриття). У

кожного пацієнта було обрано дві подібні рани, одну лікували Vyjuvek, іншу – гелем плацебо. За 24 тижні повністю закрилися 65 % ран оброблених Vyjuvek і 26 % – плацебо. У трьох пацієнтів (10 %) виявлено побічні реакції (свербіж, озноб), іноді з'являлося почервоніння, висип, кашель і нежить – по 2 випадки (6 %) [9]. Зважаючи на позитивні результати КД, у лютому 2025 р. ЕМА рекомендовано схвалити Vyjuvek® для лікування ран у пацієнтів з DEB, які мають мутації в гені колагену типу VII альфа-1 (COL7A1) з народження.

Разом з тим, ціна на Vyjuvek становить 24 250 дол. США за флакон, тобто річна вартість лікування одного пацієнта – у середньому 631 000 дол. США [10]. Отже, розглядати варіант забезпечення таким ЛЗ українських пацієнтів поки що недоцільно. Єдиним можливим варіантом може бути участь пацієнтів у дослідженнях у рамках керованого впровадження (зі збором реальних даних RWD).

Третій інноваційний препарат – ZEVASKYN™ (prademagene zamikeracel, або pz-cel) – аутологічна генна терапія на основі клітинного листа для лікування рецесивного дистрофічного БЕ (RDEB), який становить менше 5% випадків БЕ. 29.04.2025 р. FDA схвалило цей ЛЗ компанії Abeona Therapeutics для лікування ран у дорослих і дітей, що страждають на RDEB. Це перша та єдина клітинно-генна терапія, яка дозволяє за допомогою однієї процедури значно покращити загоєння ран і зменшити біль.

ZEVASKYN складається з власних клітин шкіри пацієнта (кератиноцитів), які були генетично модифіковані для вироблення функціонального колагену VII типу. Клітини розмножуються в кератиноцитарні шари перед використанням для покриття ран пацієнтів, спричинених інфекційним дерматитом дихальних шляхів (RDEB), під час хірургічного втручання. Листи прадемагену замікерацел хірургічним шляхом накладаються на уражені ділянки шкіри пацієнта, причому до 12 листів розміром з кредитну картку з'єднуються разом для покриття великих ділянок або накладаються окремо на декілька окремих ран.

Схвалення FDA ґрунтується на ключовому КД III фази VIITAL (NCT04227106), яке демонструє досягнення 2 спільних первинних кінцевих

точок ефективності – статистично значуще загоєння ран на 50% і більше від початкового рівня і зменшення болю, оцінене через 6 місяців. З 43 ран, оброблених Zevaskyn, 81% ран показали загоєння на 50% або більше ($P < 0,0001$), оцінене через 6 місяців, порівняно з 16 % у 43 контрольних ранах, оброблених стандартно. КД фази 1/2a (NCT01263379) показало, що з 38 ран у 7 випадках одноразове застосування Zevaskyn було пов'язане з довгостроковим покращенням стану протягом тривалого часу спостереження (від 4 до 8 років, медіана 6,9 років). Попередження та запобіжні заходи, пов'язані із застосуванням ЛЗ, включають реакції гіперчутливості до ванкоміцину, амікацину або допоміжних речовин препарату; інсерційний онкогенез, опосередкований ретровірусним вектором (RVV); та передачу інфекцій. До поширених побічних реакцій (частота до 5%) належать біль і свербіж під час процедури.

Очікується, що лікування буде доступне у III кварталі 2025 р. через кваліфіковані лікувальні центри (QTC) [1]. Наразі опрацьовуються різні можливі варіанти забезпечення доступності інноваційних технологій лікування для пацієнтів.

FDA надало rz-cel статус препарату регенеративної медицини для передової терапії, проривної терапії, орфанного ЛЗ та препарату для лікування рідкісних педіатричних захворювань.

Ціна препарату Zevaskyn (прадемаген замікерацел), призначеного для лікування ран у дорослих та дітей з RDEB, у США становитиме 3,1 млн дол.

Висновки. Останнім часом активно розробляються та впроваджуються інноваційні медичні технології для лікування БЕ – лікарські засоби передової терапії (ЛЗПТ), зокрема, засоби генної, клітинної, тканинної терапії. Клінічні дослідження свідчать про їхню достатньо високу ефективність та безпеку. Разом з тим, економічна доцільність застосування інноваційних МТ у більшості країн не підтверджена через надмірно високу вартість лікування. Для України наразі також ці МТ недоступні. Одним з можливих варіантів може бути закупівля таких МТ за договорами керованого доступу, що передбачають проведення перемовин щодо ціни і укладання прямої угоди з виробником.

Інноваційні дослідження і розробки змінюють уявлення про можливості лікування рідкісних захворювань, які донедавна вважалися невиліковними, зокрема й БЕ. Завдяки міждисциплінарній співпраці генетиків, дерматологів, молекулярних біологів та біоінженерів, хвороба, яка ще донедавна прирікала дітей на страждання й коротке життя, поступово набуває статусу потенційно контрольованого або навіть виліковного стану. Однак важливо розуміти: перед впровадженням новітніх МТ у широку клінічну практику стоїть низка викликів – етичних, фінансових і регуляторних.

Список використаних джерел

1. Clinical practice guidelines for EB. URL: <https://www.debra-international.org/eb-health-care-cpgs>
2. Denyer J., Pillay E., Clapham J. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. London: Wounds International, 2017. 57 p.
3. Rashidghamat E., Mellerio J. E. Management of chronic wounds in patients with dystrophic epidermolysis bullosa: challenges and solutions. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2017. Vol. 4. P. 45–54.
4. Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases / C. Has et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2021. Vol. 35. P. 2349–2360. DOI: 10.1111/jdv.17629.
5. Danescu S., Negrutiu M., Has C. Treatment of Epidermolysis Bullosa and Future Directions: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024. Vol. 14. P. 2059–2075. DOI: 10.1007/s13555-024-01227-8.
6. Additional clinical evidence supporting the efficacy of FILSUVEZ. URL: <https://www.filsuvez.com/hcp/efficacy/additional-study-data>.
7. Bader K. B-VEC Approved for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Dermatologytimes*. May 19, 2023. URL:

<https://www.dermatologytimes.com/view/b-vec-approved-for-the-treatment-of-dystrophic-epidermolysis-bullosa>.

8. Estimated Spending on Beremagene Geperpavec for Dystrophic Epidermolysis Bullosa / A. J. N. Raymakers et al. *JAMA Dermatol.* 2024. Vol. 160(3). P. 297–302. DOI: 10.1001/jamadermatol.2023.5857.

9. FDA Approves New Topical GENE Tx – Vyjuvek. URL: <https://antonhealth.com/fda-approves-new-topical-gene-tx-vyjuvek/>.

10. Ault A. Study: Lifetime Cost of Vyjuvek Gene Therapy for DEB Could Be \$15-\$22 Million. 9.02.2024. URL: <https://www.mdedge.com/edermatologynews/article/267768/pediatrics/study-lifetime-cost-vyjuvek-gene-therapy-deb-could-be-15>.

11. The U.S. FDA Approves ZEVASKYN™ for RDEB URL: <https://www.debra.org/blog/us-fda-approves-zevaskyntm-rdeb>

12. Zevaskyn FDA Approval History. Judith Stewart, BPharm. URL: <https://www.drugs.com/history/zevaskyn.html>

13. Aislinn Antrim. FDA Approves Prademagene Zamikeracel, First and Only Cell-Based Gene Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa URL: <https://www.pharmacytimes.com/view/fda-approves-prademagene-zamikeracel-first-and-only-cell-based-gene-therapy-for-recessive-dystrophic-epidermolysis-bullosa>

14. U.S. FDA Approves ZEVASKYN™ (prademagene zamikeracel), the First and Only Cell-Based Gene Therapy for Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa (RDEB). URL: <https://www.globenewswire.com/news-release/2025/04/29/3069976/0/en/U-S-FDA-Approves-ZEVASKYN-prademagene-zamikeracel-the-First-and-Only-Cell-Based-Gene-Therapy-for-Patients-with-Recessive-Dystrophic-Epidermolysis-Bullosa-RDEB.html>

15. Hoffman M. B-VEC Gene Therapy Approved for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. CGT live. 19.05.2023. URL: <https://www.cgtlive.com/view/bvec-vyjuvek-gene-therapy-approved-dystrophic-epidermolysis-bullosa>

16. Stansfield N. Krystal's Dystrophic Epidermolysis Bullosa Gene Therapy B-VEC Under Review in EU. 27.11.2023. URL: <https://www.cgtlive.com/view/krystal-dystrophic-epidermolysis-bullosa-gene-therapy-b-vec-under-review-eu>
17. Abeona's rare skin disease gene therapy approved by FDA. BioWorld. 29.04.2025. URL: <https://www.bioworld.com/articles/719806-abeonas-rare-skin-disease-gene-therapy-approved-by-fda?v=preview>

Abstract

Clinical effectiveness, safety and economic feasibility of applying innovative MTs for wound care in patients suffering from epidermolysis bullosa (EB), a rare genetic disease with a high burden and requiring constant supportive treatment and care, were assessed. The study is based on the principles of evidence-based medicine and health technology assessment (HTA). A search strategy was developed, a clinical question and keywords were identified using the PICO approach, and the results of clinical trials and scientific publications were searched in the Pubmed, Cocrane, and ClinicalTrials evidenced-based medicine databases. Data from reports published on the official websites of the FDA and the EMA were also taken into account. Recently, innovative medical technologies (MTs), such as advanced therapy medicinal products (ATPs), in particular, gene, cell, and tissue therapy products, have been actively developed and implemented. Clinical trials (CTs) show that they are quite effective and safe. At the same time, the economic feasibility of using innovative MTs in most countries has not been confirmed due to the excessively high cost of treatment. These MTs are currently unavailable for Ukraine as well. One of the possible options may be the procurement of such MTs under managed entry agreements, which involve negotiating the price and concluding a direct agreement with the manufacturer.

Key words: rare (orphan) diseases, epidermolysis bullosa, innovative medical technologies, evaluation, advanced therapy medicines