

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
 IPT-199/V1/21112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico del extracto seco refinado de corteza de abedul (Filsuvez®) en el tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas a la Epidermólisis Bullosa (EB) distrófica y juntural

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2023

Índice

Introducción	1
Extrato de corteza de abedul (Filsuvez®)	3
Farmacología	3
Eficacia.....	4
Resultados del estudio principal BEB-13, EASE.....	5
Estudios de soporte:.....	9
Seguridad.....	10
EA de interés:	12
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	14
Evaluaciones por otros organismos.....	16
Valoración del beneficio clínico.....	16
Discusión.....	17
Conclusión	23
Grupo de expertos.....	25
Anexo.....	26
Referencias	31

Introducción

La Epidermólisis Bullosa (EB) es un grupo heterogéneo de trastornos genéticos de la fragilidad de la piel caracterizados por ampollas y erosiones de las superficies epiteliales en respuesta a traumatismos menores o fricción.

La EB es causada por más de 1000 mutaciones conocidas en hasta 21 genes que codifican proteínas de anclaje de la unión dermoepidérmica ¹. Los defectos de estas proteínas conducen a diferentes niveles de escisión dentro de la piel según su ubicación en la dermis y la epidermis. Generalmente, se produce una



presencia de ampollas en la piel y heridas de espesor parcial, hiperqueratosis, úlceras, que provocan prurito, dolor, cicatrización, deformidad, pérdida de función e inmovilidad, así como un alto riesgo de complicaciones, como infecciones. Es particularmente devastador en los niños pequeños, ya que los traumatismos menores o la fricción provocan heridas. Además, existe una mayor incidencia de Carcinoma de Células Escamosas (CCE) cutáneo agresivo a una edad más temprana que en la población general, reduciendo así la esperanza de vida en esta población.

Según los últimos informes de consenso ^{2, 3}, la EB se divide en 4 subtipos principales, según el nivel de escisión de la piel, las características fenotípicas, modo de herencia, proteína afectada y su expresión relativa en la piel, gen involucrado y tipo(s) de mutación y su ubicación. En particular: a) Epidermólisis Bullosa Simple, EBS, que cursa con separación intraepidérmica de la piel; b) Epidermólisis Bullosa Juntural, EBJ, que cursa con separación de la piel dentro de la lámina lúcida o zona de la membrana basal central; c) Epidermólisis Bullosa Distrófica, EBD, donde la escisión se produce a nivel de la sub-lamina densa o separación dérmica; y d) Síndrome de Kindler, donde se produce un nivel variable de separación en la piel dentro de los queratinocitos basales, en la lámina lúcida o por debajo de la lámina densa.

En particular, la EBJ tiene una herencia autosómica recesiva y es una enfermedad menos frecuente que la EBS, y tiene un amplio espectro de gravedad. Existen formas más graves de la EBJ (que suelen ser mortales en el primer año de vida), y otras EBJ de gravedad intermedia, que se asocian con sepsis, retraso del crecimiento, pseudosindactilia, y una esperanza de vida más corta. Por último, la EBD tiene 2 variantes, EBD dominante (EBDD) y EBD recesivo (EBDR), se definen según el modo de herencia ⁴. Ambas formas causan fragilidad y problemas de cicatrización de la piel de moderados a graves. La EBDD es más leve, con una afectación cutánea más localizada, a menudo limitada a las manos, los pies, las rodillas y los codos, mientras que los pacientes con EBDR poseen una afectación cutánea más extensa, especialmente en la forma grave generalizada. Los pacientes gravemente afectados sufren ampollas generalizadas y heridas dolorosas que causan múltiples complicaciones médicas secundarias (anemia, desnutrición, estenosis esofágica, susceptibilidad a las infecciones), y que a menudo conducen a una discapacidad física ⁵. En EBDR grave generalizada, muchos pacientes sobreviven solo hasta la cuarta década como resultado de desarrollar CCE metastásico agresivo que surge dentro de áreas de cicatrización repetida en el 80 % de los pacientes ⁶.

En toda la Unión Europea (UE), se estima que la EB afecta aproximadamente 0,6 /10 000 personas, con una estimación de 0,15 /10 000 personas en España ⁷. Y con una prevalencia de 0,06/ 10 000 en el subtipo EBD ⁸.

A día de hoy, no existe ningún tratamiento curativo o sintomático autorizado. Según varias guías de consenso ^{9, 10, 11, 12, 13}, las recomendaciones para el tratamiento de las heridas, son la realización de limpieza de las heridas (con soluciones salinas, agua o incluso ácido acético o lejía muy rebajados), y los vendajes no adhesivos para proteger las heridas. Para favorecer la cicatrización se utilizan algunos emolientes, alginatos, hidrogeles, hidrofibras o espumas, tratamiento con plata, miel, revestimientos de silicona... etc., sin embargo, la efectividad de estos tratamientos no está muy establecida. Se recomienda además vaciar las ampollas, pero no cortarlas. El tratamiento de la EB en lo que al cuidado de las heridas se refiere, supone una carga considerable para los pacientes, sus cuidadores y sus familias, afectando negativamente la calidad de todos ellos. El medicamento objeto de evaluación en este IPT, consiste en un tratamiento tópico en forma de gel con extracto seco refinado de corteza de abedul (de aquí en adelante también denominado Oleogel-S10) para el tratamiento de las heridas de espesor parcial asociadas a la EB hereditaria, subtipos EBD y EBJ. A día de hoy no existen alternativas terapéuticas autorizadas en Europa para este medicamento. Ver Tabla 1 del Anexo, de las principales características del tratamiento con Oleogel-S10.

Otras intervenciones terapéuticas sintomáticas, de los pacientes con EB incluyen el tratamiento de las infecciones de las heridas, con antibióticos y antimicóticos tópicos, salvo en los casos de heridas profundas

que causan eritema y edema, donde se usan antibióticos sistémicos. El dolor asociado a las heridas se trata con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) u opiodes; y el prurito con antihistamínicos y otros medicamentos sin evidencia demostrada como corticosteroides, antiepilépticos, antidepresivos, antagonistas del receptor de la serotonina y benzodiazepinas; y en casos severos de prurito recalcitrante, se ha usado la talidomida y la ciclosporina. Por último, debido a que algunos pacientes también cursan con complicaciones en el esófago y en la cavidad bucal, se suele requerir la suplementación alimentaria con vitaminas y minerales, así como procedimientos quirúrgicos ¹⁴.

Extracto de corteza de abedul (Filsuvez®)

El extracto seco refinado de la corteza de abedul (Filsuvez®) está indicado para el tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas a la EB distrófica (EBD) y juntural, o de la unión (EBJ) en pacientes de 6 meses o más.

El extracto seco refinado de la corteza de abedul (Oleogel-S10) se proporciona en la forma de gel. Un gramo de gel contiene 100 mg de extracto (como extracto seco, refinado) procedente de *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh., así como híbridos de ambas especies, corteza (equivalente a entre 0,5 y 1,0 g de corteza de abedul), incluidos 84-95 mg de triterpenos que se calculan como la suma de betulina, ácido betulínico, eritrodiol, lupeol, y ácido oleanólico. El disolvente de extracción es el n-Heptano ¹⁵. El gel se ha formulado con aceite de girasol como único excipiente (90 %), y tiene propiedades tixotrópicas que facilitan su aplicación en la herida.

Debe aplicarse el gel en la superficie de la herida (limpia) con un espesor de aproximadamente 1 mm y cubrirse con un apósito estéril no adhesivo o aplicarse al apósito de forma que el gel esté en contacto directo con la herida. El gel debe aplicarse en cantidad suficiente. No se debe frotar. Se debe volver a aplicar el gel en cada cambio de apósito. La superficie total máxima de la herida tratada en los estudios clínicos fue de 5300 cm² con una mediana de superficie total de la herida de 735 cm². Si los síntomas persisten o empeoran después del uso, o si se producen complicaciones en la herida, el estado del paciente debe evaluarse clínicamente en su totalidad antes de continuar el tratamiento, y deberá volverse a evaluar periódicamente a partir de entonces. El gel es solo para aplicación cutánea, no es de uso oftálmico y no debe aplicarse sobre mucosas. Cada tubo es de un solo uso. El tubo debería desecharse después de su uso.

No se prevén ajustes de dosis ni consideraciones especiales para los pacientes con insuficiencia renal o hepática. La posología en pacientes pediátricos (a partir de 6 meses) es la misma que en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 6 meses.

Este medicamento fue designado medicamento huérfano para el tratamiento de la EB el 23 de febrero de 2011 ¹⁶. La autorización de comercialización que ha recibido es completa ¹⁷.

Farmacología

El extracto seco de la corteza de abedul pertenece al grupo de medicamentos dermatológicos consistente en preparaciones para el tratamiento de heridas y úlceras, otros cicatrizantes ¹⁷²⁷. Los ensayos de cultivo celular con queratinocitos y fibroblastos primarios humanos y los estudios *ex vivo* con piel porcina demuestran que el extracto, incluido el componente activo principal, la betulina, modulan mediadores inflamatorios y se asocian a la activación de las vías intracelulares que se sabe que intervienen en la diferenciación y la migración de los queratinocitos, y en la curación y el cierre de las heridas. Se desconoce el mecanismo exacto de acción del extracto seco refinado de la corteza de abedul en la cicatrización de heridas ¹⁷.

Eficacia

La eficacia y la seguridad del extracto seco de la corteza de abedul en el tratamiento de las heridas de espesor parcial asociadas a la EB hereditaria se han evaluado en un estudio global principal de fase III, aleatorizado, de doble ciego y controlado en adultos y niños (*BEB-13*, *EASE*)^{18,19}. El estudio principal, *BEB-13*, tuvo una duración de 90 días, y estuvo seguido de un estudio de seguimiento abierto de un solo brazo de 24 meses. La fecha de corte de datos corresponde al 11 junio de 2020. Se esperan más datos de eficacia y seguridad a largo plazo procedentes de la fase abierta de este estudio.

Se han proporcionado datos de soporte procedentes del estudio en fase II, *BEB-10*. Además, los estudios incluidos en la autorización de Episalvan® (que contiene extracto seco de corteza de abedul) en la indicación del tratamiento de heridas de espesor parcial debido a quemaduras o durante un injerto quirúrgico en la piel, se incluyeron en el expediente como datos de apoyo²⁰ (aunque este medicamento ha retirado su autorización de comercializaciones por razones comerciales²¹). Además, se hizo referencia a estudios de fase II en sujetos sanos con el gel control (*AHV-18-A* y *AHV-18-B*) para respaldar la solicitud en EB. Todos los ensayos proporcionan evidencia limitada, debido al diseño metodológico de los mismos, por lo que se mencionará de forma breve solo algunos resultados.

Para el estudio doble ciego, los pacientes con EBD y EBJ fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir el extracto seco de la corteza de abedul (n = 109) o un gel control ciego (compuesto por aceite de girasol refinado; cera de abejas, amarilla y cera de carnauba) (n = 114) y se les indicó que aplicaran el producto en investigación con un espesor de aproximadamente 1 mm en todas sus heridas en cada cambio de apósito (entre cada 1 y 4 días) durante 90 días. Un total de 205 (91,9 %) sujetos continuaron en la fase de estudio abierto. El gel del extracto seco de la corteza (o en su defecto el gel control) se aplicó no solo en la herida objeto de evaluación, sino también en otras regiones del cuerpo que podrían estar afectadas. No se indicó en el protocolo el tamaño del área corporal máximo que podía estar cubierta.

Los criterios de inclusión fueron ser un paciente, hombre o mujer, con un diagnóstico de la enfermedad como EBD, EBJ o síndrome de Kidler, de edad ≥ 4 años. La inclusión de niños por debajo de los 4 años, solo se realizó tras la evaluación por un Comité de Revisión Independiente (CRI) en base a datos de seguridad y bioanalíticos, en una evaluación intermedia por razones de seguridad. Los pacientes debían presentar una herida objetivo de tratamiento, con un espesor parcial de entre 10 y 50 cm² de superficie, y una antigüedad de entre 21 días y 9 meses antes del cribado, sin signos de infección local y, que se localizase fuera de la región ano-genital. Se excluyeron los pacientes con EB del subtipo EBS, con heridas más permanentes (≥ 9 meses) o con signos de infección local. No se permitió la inclusión de pacientes que hubieran recibido los siguientes tratamientos en los días previos a la incorporación del estudio: antibióticos sistémicos (7 días antes), corticosteroides sistémicos o tópicos (30 días antes) o terapia inmunosupresiva o citotóxica (60 días antes). Los pacientes que habían recibido un trasplante hematopoyético o terapia génica fueron excluidos, así como los pacientes con neoplasias malignas actuales o anteriores, incluidos carcinomas de células basales o CCE, así como las mujeres embarazadas o en período de lactancia.

La variable primaria fue la proporción de pacientes con el primer cierre completo de la herida objetivo en el día 45 de la fase de doble ciego en comparación con un tratamiento gel control, evaluado por el investigador. La confirmación del cierre de la herida se determinó en función de si había una reepitelización sin drenaje; igualmente se evaluó el mantenimiento del cierre tras 7 días (+2 días) después de la primera evaluación de cierre de la herida.

Las variables secundarias clave que fueron corregidas por multiplicidad (según un modelo jerárquico) fueron: tiempo hasta el primer cierre completo de la herida; proporción de sujetos con cierre completo

primario de la herida según evaluación de investigador; incidencia de infección en la herida entre el estado basal y los 90 días de tratamiento (evidenciado por los Eventos Adversos (EA) y el uso de antibióticos tópicos o sistémicos); gravedad máxima de la herida; cambio desde el estado basal en la carga corporal total de la herida; cambio desde el estado basal en el picor (usando la escala *Itch Man Scale* ²² o la escala *Leuven Itch Scale* ²³ en función de la edad de los sujetos). Además, otras variables secundarias no corregidas fueron evaluadas, y están descritas en el Informe Público de Evaluación (EPAR, por sus siglas en inglés, *European Public Assessment Report*) ¹⁷, como, por ejemplo, el dolor durante el "procedimiento" y el dolor "de fondo", cierre de la herida objetivo en otros puntos temporales, cambio desde el inicio en el porcentaje de superficie corporal afectada por heridas de espesor parcial y prurito.

A efectos de evaluación de la eficacia, se tuvo en cuenta a toda la población tratada al menos una vez según el grupo de aleatorización al que estaban asignados. Los datos faltantes fueron consignados como fallos a efectos de evaluación.

Resultados del estudio principal BEB-13, EASE

De los 223 pacientes aleatorizados, la mediana de edad fue de 12 años (intervalo: de 6 meses a 81 años), el 70 % eran menores de 18 años de edad y el 7,6 % eran menores de 4 años de edad. El 60,1 % de los pacientes aleatorizados eran hombres. El 83,4 % de los pacientes era de raza blanca, siendo el 65,5 % de etnia no hispánica o latina. Los datos disponibles sobre los pacientes de raza negra, asiática o de indios americanos son limitados. Europa era la región geográfica más representada (46,2 %), seguida por Sudamérica (30,5 %) y el resto del mundo (23,3 %). El 51,6 % de los pacientes tenía un Índice de Masa Corporal (IMC) por debajo del normal.

De los 223 pacientes aleatorizados, 195 padecían EBD, de los cuales 175 (78,5 %) tenían EBD recesiva (EBDR), 20 (9,0 %) tenían EBD dominante (EBDD); además, había 26 (11,7 %) pacientes con EBJ y ningún paciente con síndrome de Kindler. En la fase doble ciego, la mayoría de los pacientes aplicaron el tratamiento de estudio a todas las heridas a diario o cada dos días (entre el 70 % y el 78 %). Excepto para el grupo con EBDD dominante, los subtipos de EB estaban más o menos equilibrados entre el tratamiento control y el tratamiento activo. Ver Tabla 2 del Anexo, con subtipos de EB incluidos en cada brazo de tratamiento. La identificación del subtipo de EB se basó en pruebas genéticas en 129 (57,8 %) sujetos, diagnóstico clínico en 49 (22,0 %) sujetos, e inmunofluorescencia o microscopía electrónica en 41 (18,4 %) sujetos y métodos clasificados como "Otro" en 4 (1,8 %) sujetos. Los subtipos de enfermedad estuvieron equilibrados en lo que se refiere a los métodos de diagnóstico utilizados. Sin embargo, dentro del subtipo EBD, el grupo Oleogel-S10 tuvo una mayor proporción de sujetos con EBDR en comparación con el gel control (83,5 %, Oleogel-S10 vs. 73,7 %, control) y una menor proporción de sujetos con EBDD (5,5 %, Oleogel-S10 frente a 12,3 %, control).

Con respecto a las características de la herida objetivo, la mayoría (65 %) de los sujetos tenía una herida objetivo entre 10 y < 20 cm²; 21 % entre 20 a <30 cm², y 14 % entre 30 a 50 cm². El tamaño medio de la herida fue de unos 16 cm². La mediana de duración (en tiempo) de la herida fue de 35,5 días; ligeramente mayor en el grupo de Oleogel-S10 (39 días), frente a 32 días (gel control). Las heridas diana se localizaron con mayor frecuencia en la parte inferior de la pierna (20 %), la rodilla (13,5 %) y el muslo (13,5 %). El tamaño objetivo de la herida estuvo bien equilibrado entre los grupos de tratamiento.

En general, las comorbilidades informadas (p. ej., estenosis esofágica, anemia, susceptibilidad a infecciones y trastornos de la piel distintos de la EB, trastornos del metabolismo y la nutrición) relacionadas con la enfermedad y sus complicaciones estuvieron balanceadas entre los diferentes grupos de tratamiento. En total, 201 (90,1 %) pacientes, tomaron al menos un producto concomitante durante la fase de extensión abierta, incluidos medicamentos y complementos alimenticios. Se tomaron productos concomitantes para

afecciones del tracto alimentario y el metabolismo (57,8 %; en su mayoría laxantes, vitaminas y minerales), sangre y órganos hematopoyéticos (49,3 %; en su mayoría suplementos de hierro), sistema respiratorio (48,0 %; en su mayoría derivados de piperazina y antihistamínicos), sistema nervioso (42,6 %; mayoritariamente analgésicos), y dermatológicos (39,9 %). El uso de medicamentos previos y concomitantes estuvo bien equilibrado en general entre los grupos de tratamiento, aunque las proporciones de sujetos que usaron un medicamento dermatológico tanto antes como durante el estudio fueron menores en el grupo de Oleogel-S10 que en el grupo de gel control.

En total, 199 (89 % de los pacientes completaron el estudio doble ciego: 92 %, Oleogel-S10 frente a 87 %, gel control) y 24 (11 %) sujetos lo interrumpieron (8,4 % en tratamiento con Oleogel-S10 y 13,2 % de los pacientes del grupo control). Los motivos de interrupción más frecuentes fueron "otros y retirada del consentimiento". El uso vendajes no autorizados (que incluso tenían componentes activos) tuvo lugar en 31 sujetos en el tratamiento con el gel de corteza de abedul, y 37 sujetos en el tratamiento con el gel control.

El criterio principal de valoración de eficacia, el cierre completo de la herida a los 45 días de tratamiento, fue mayor en el grupo de Oleogel-S10 (41,3 %) en comparación con el grupo de gel control (28,9 %). Este hallazgo fue estadísticamente significativo a favor de Oleogel-S10, Riesgo Relativo, RR = 1,44, IC 95 %: 1,01-2,05; y Odds Ratio, OR = 1,84; IC 95 %: 1,02; 3,30, con prueba *Cui Hung Wang*, CHM, usando la prueba de *Cochran-Mantel-Haenszel*, CMH, valor de $p = 0,013$; y según la prueba CMH no ajustada, valor de $p = 0,041$.

La diferencia entre los tratamientos fue pequeña (12,4 %). Esta valoración se realizó basándose en una evaluación clínica. Ver Tabla 2 de resultados de eficacia del estudio principal *BEB-13*. Dado que el análisis primario utilizó una imputación de no respondedores para los datos faltantes y la cantidad de datos faltantes fue mayor en el grupo de tratamiento con gel control que en el grupo de tratamiento con Oleogel-S10, este no se consideró un análisis suficientemente conservador, ya que había muchos datos que se encontraban al límite de ser significativos, y cambiar los datos de tan solo un paciente resultaba en valores no significativos. Se realizaron varios análisis de sensibilidad con resultados poco concluyentes, sin embargo, tras el análisis de los datos considerando a los datos faltantes como respondedores utilizando la metodología CHM, se concluyó que el beneficio observado en la variable principal se podría considerar confirmado desde un punto de vista estadístico, aunque resultó ser modesto.

Con respecto a la valoración del cierre completo de la herida a los 45 días, aunque la evaluación clínica por parte de investigadores se considera la más correcta, cuando se realizó en base a documentación fotográfica por investigadores independientes, o en base a la evaluación del paciente no fue significativa.

En un análisis de sensibilidad, los resultados para el criterio principal de valoración se evaluaron en función de la cicatrización sostenida y confirmada de la herida objetivo, 7 días después de que se observara la primera cicatrización. El resultado obtenido supuso una disminución del número de sujetos calificados como "respondedores" para ambos grupos, con un 17,4 % logrando un cierre confirmado en el grupo de Oleogel-S10 frente a un 8,8 % en el grupo de control. Esta diferencia fue significativa, pero se encontraba en el límite de significación (valor de $p = 0,048$). Además, en un número elevado de sujetos evaluados en la variable principal, no hubo datos confirmatorios a los 7 días, lo cual de alguna manera sesga los resultados de este estudio de soporte debido al elevado porcentaje de valores faltantes.

El Titular de Autorización de Comercialización (TAC) proporcionó también datos de la reducción del tamaño de la herida, refiriéndose no sólo a la importancia de la evaluación del cierre completo de la herida, sino también, al tamaño, justificando que podría haber un beneficio incluso si no se lograra el cien por cien del cierre en el momento de la evaluación. La herida objetivo mostró una reducción en el tamaño en ambos grupos de tratamiento de una media de 19,14 cm² al inicio a 7,65 cm² el día 45, es decir una diferencia de

11,49 cm² para Oleogel-S10, en comparación con una reducción de 19,6 cm² a 9,26 cm² desde el inicio al día 45, es decir una diferencia de 10,34 cm² para el brazo de gel control. Una comparación de las AUC medias (con una prueba t bilateral de dos muestras) demostró que la media de Oleogel-S10 fue significativamente más baja que la media de control ($p = 0,017$). Cabe señalar que el análisis de esta variable no estaba planificado previamente, ni estuvo controlado por multiplicidad. La diferencia del cambio desde el inicio en el tamaño medio de la herida entre ambos tratamientos en el día 45 fue de 1,15 cm² y no fue estadísticamente significativa.

Independientemente del tamaño de la herida y del subtipo EBD, Oleogel-S10 frente al gel control mostró tasas más altas de cierre de heridas en todos los tamaños de la herida. En el grupo de estratificación más grande, con 128 sujetos (EBD de 10 a < 20 cm²), la proporción de sujetos con el primer cierre completo de la herida objetivo dentro de los 45 días de tratamiento fue mayor en el grupo Oleogel-S10 (54,8 %) en comparación con el grupo de gel control (39,4 %). En el segundo grupo de estratificación más grande de 43 sujetos (EBD 20 a <30 cm²), estas proporciones fueron de 27,3 % y 9,5 %, respectivamente; y se observó una tendencia similar para los sujetos con EBD de 30 a 50 cm² (21,4 % y 8,3 %, respectivamente). Sin embargo, para los subtipos EBJ/Kindler, el número de pacientes fue mucho menor ($n = 26$ en total para EBJ; y ningún sujeto con síndrome de Kindler) y los resultados fueron a favor del gel control, pero se reconoce la dificultad de extraer conclusiones, debido al pequeño tamaño de los estratos ($n = 7$; $n = 1$ y $n = 3$).

Como los resultados de la primera variable secundaria clave no fueron significativos, tampoco lo fueron las subsiguientes variables secundarias (las 6 primeras variables corregidas por multiplicidad que han sido previamente descritas en el apartado de eficacia, de las 18 variables secundarias estudiadas) debido al método estadístico jerarquizado llevado a cabo. Los valores de p reportados son informativos y nominales. En general, aunque se pudo observar algo de mejora en algunas variables, las diferencias fueron muy modestas.

En lo que respecta a la primera variable clave secundaria, el tiempo medio hasta el cierre completo de la herida fue similar en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas (92 días en el grupo de Oleogel-S10, y 94 en el grupo control, valor de $p = 0,302$). Cabe enfatizar que, si bien la variable principal se evaluó a los 45 días, habiéndose descartado el análisis a los 60 o 90 días, la mediana de tiempo en alcanzar el cierre completo de la herida objetivo fue de 90 días, lo cual sugiere que, en la mayoría de los casos, el cierre se alcanzó de forma más tardía. La segunda variable secundaria corregida, proporción de sujetos con cierre completo de la herida los primeros 90 días de tratamiento, esta proporción en el grupo Oleogel-S10 fue del 50,5 %, con respecto al grupo control, 43,9 %; la diferencia no fue estadísticamente significativa (valor de $p = 0,296$).

Por otro lado, en lo que respecta, al número de infecciones en la herida objetivo en el día 90 en base a EA o el uso de antibióticos tópicos o sistémicos, se reportó una infección en 1 (0,9 %) sujeto tratado con Oleogel-S10 frente a 5 (4,4 %) sujetos con gel control, y las diferencias no fueron estadísticamente significativas (valor de $p = 0,142$). Se confirmó bacteriológicamente 1 (0,9 %) infección de herida objetivo en sujetos tratados con Oleogel-S10 y 2 de 5 (1,8 %) infecciones de herida objetivo en sujetos tratados con gel control. Tanto las infecciones de heridas diana en sujetos tratados con Oleogel-S10, o con gel control se trataron con medicación concomitantes. Por último, con respecto a las infecciones de heridas que no eran la herida objetivo, 3 sujetos (1,3 %) tuvieron infecciones en heridas "adicionales" que cumplieron con los criterios de herida objetivo en el día 90: 2 (1,8 %) sujetos en el grupo de Oleogel-S10 y 1 (0,9 %) sujeto en el grupo de gel control. Por otro lado, 30 sujetos (13,5 %) tuvieron infecciones de heridas en "otras" heridas (que no cumplían los criterios de herida objetivo) en el día 90: 12 (11,0 %) sujetos en el grupo de Oleogel-S10 y 18 (15,8 %) sujetos en el grupo de gel control. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación del resto de heridas que no eran las heridas objetivo. En lo referente a la gravedad máxima de la infección de la herida desde el inicio al estado basal y el día 90, solo 5 sujetos tuvieron una infección

objetivo de la herida entre el inicio y el día 90. De estos, la infección informada por 1 sujeto que recibió Oleogel-S10 se clasificó como leve y la informada por los sujetos que recibieron el gel control fueron moderadas (3 sujetos) o severas (1 sujeto)). La gravedad máxima de las infecciones en heridas que no fueron objetivo, fue leve o moderada en las heridas adicionales (que sí cumplían con los criterios de herida objetivo) en el grupo de tratamiento con Oleogel-S10. En las otras heridas que no eran objetivo, la máxima severidad de la infección fue en su mayoría leve tanto en los sujetos tratados con Oleogel-S10, como los sujetos con gel control (8 (7,3 %) sujetos con Oleogel-S10; 6 (5,3 %) sujetos con gel control). Se comunicaron algunas heridas con infecciones moderadas y graves, que fueron algo superiores en el grupo control frente a Oleogel-S10, 2 (1,8 %) sujetos con Oleogel-S10 y 6 (5,3 %) sujetos con gel control para las infecciones moderadas, y 1 (0,9 %) sujeto con Oleogel-S10 y 3 (2,6 %) sujetos con gel control para las infecciones graves).

En referencia al cambio con respecto al valor inicial en la carga total corporal de heridas en el día 90, la evaluación se realizó con el índice EBDASI (por sus siglas en inglés, *Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index*), sección I (piel: ampollas/erosiones/formación de costras). La puntuación se calificó de 0 a 10 para cada una de las 10 ubicaciones anatómicas (se excluyeron las regiones de las nalgas y anogenitales); por lo tanto, la puntuación de la actividad de la piel puede oscilar entre 0 y 100, siendo las puntuaciones más bajas indicativas de menor carga de la herida. Se observó una reducción desde el inicio en la puntuación de actividad de la piel de EBDASI en ambos grupos (de -0,44 Oleogel-S10 y -0,56 gel control); la diferencia entre los grupos de tratamiento fue insignificante y no estadísticamente significativa (0,12; valor de $p = 0,887$). Al inicio del estudio, la puntuación media de la actividad de la piel según el EBDASI fue de 19,6 en cada grupo de tratamiento. Las puntuaciones medias de la actividad cutánea del EBDASI para el grupo Oleogel-S10 y el grupo de gel control mostraron una mejora con respecto al valor inicial (reducciones de -3,4 y -2,8, respectivamente), sin diferencias estadísticamente significativas (valor de $p = 0,89$)¹⁹.

El picor se evaluó como un criterio de valoración secundario clave (en el día 90) con evaluaciones completadas antes del cambio de apósito. Se utilizaron diferentes instrumentos en función de la edad del sujeto: *Itch Man Scale* para sujetos ≥ 4 a 13 años ($n = 106$) y *Leuven Itch Scale* para sujetos ≥ 14 años ($n = 100$). Los sujetos de 4 a 13 años de edad que utilizaron la escala *Itch Man* mostraron ligeras mejoras en el cambio medio desde el estado basal hasta el día 60, que no se confirmaron a los 90 días. Los cambios medios desde el inicio en ambos grupos fueron de -0,44 grupo Oleogel-S10 y -1,0 grupo gel control; valor de $p = 0,182$. Los resultados de los sujetos ≥ 14 años se presentaron de acuerdo con 6 dominios (frecuencia, duración, gravedad, consecuencias de los síntomas, angustia, y localización de los síntomas) en lugar de una puntuación general. No se observaron diferencias significativas en las reducciones medias de las variables de picor desde el inicio para los sujetos tratados con Oleogel-S10 con respecto al gel control.

Se midieron otras variables secundarias no corregidas por multiplicidad. En lo referente a los valores de medidas del dolor evaluadas por algunas variables secundarias (usando los índices FLACC (por sus siglas en inglés, *Face, Legs, Activity, Cry and Consolability*) o *Wong Baker Faces®* en función de la edad, se observaron algunas mejoras medias que fueron mayores en el grupo de Oleogel-S10 (aunque discretas) en comparación con el grupo de gel control, principalmente para el dolor relacionado con procedimientos con un resultado estadísticamente significativo a favor de Oleogel-S10 solamente en el día 14 (valor de $p = 0,022$), en las evaluaciones en los días 30, 45, 60 y 90 no hubo diferencias significativas. Para los criterios de valoración relacionados con el sueño (cambio medio desde el estado basal en la calidad del sueño (en pacientes ≥ 14 años) utilizando como variable la escala de 11 puntos *Likert*), la cantidad de días perdidos en la escuela o el trabajo debido a la EB y la satisfacción general con el tratamiento, no hubo efectos beneficiosos claros de Oleogel-S10 frente al gel control, sin demostrarse diferencias estadísticamente significativas.

Se reportaron diferencias en otro potencial aspecto clínico, el cambio de vendajes diarios. Sin embargo, esta variable no estuvo planificada en el protocolo, y como tal el valor de la misma es limitado, y su efecto deberá de estudiarse adecuadamente en un EC diseñado para tal fin, sin embargo, dada la relevancia que ha tenido para algunos expertos clínicos consultados durante la autorización del medicamento, se ha considerado apropiada su mención. En particular, la revisión de los sujetos que tenían cambios diarios de vendaje al inicio del estudio, mostró que la proporción de pacientes que había reducido la frecuencia en las visitas posteriores era mayor en el brazo de Oleogel-S10 que en el brazo de gel control. En el día 90, el 14,7 % de los sujetos tratados con Oleogel-S10 ya no necesitaba vendajes diarios en comparación con el 6,1 % de los sujetos tratados con gel control.

El TAC también proporcionó declaraciones y testimonios de pacientes con EB, y de médicos y cuidadores, así como los datos de utilización de los pacientes en Francia a través de “Autorización de uso temporal” (ATU), sin embargo, estos datos solo pueden considerarse de apoyo. Entre el 25 de agosto de 2020 y el 6 de octubre de 2021, 31 pacientes en 5 sitios de Francia, recibieron acceso a Oleogel-S10, la mayoría niños (74 %) y con el subtipo EBDR (74 %).

Con respecto a los análisis de subgrupos (de carácter exploratorio, ya que se realizaron post-hoc), en lo que respecta a los diferentes subtipos de EB, los grupos no fueron homogéneos en el tamaño muestral (EBDR, n = 175 sujetos; EBDD, n = 20 sujetos; y EBJ, n = 26 sujetos). Se muestra un posible efecto para el grupo EBDR (44,0 % a favor de Oleogel-S10 frente a 26,2 % en grupo control, respectivamente (RR = 1,72, IC 95 %: 1,14–2,59; CMH valor de p = 0,008)¹⁸, pero no para los otros dos subtipos (las mismas tasas de cierre en ambos grupos en EBDD y mayor tasa de cierre para el gel control frente a Oleogel-S10 en EBJ). En los subgrupos en función de la edad, la mayor parte de la población del estudio tenía menos de 18 años y el subgrupo más grande era el de 4 a < 12 años, lo cual comprendía el 38 % de la muestra. El subgrupo 0 - < 4 años fue muy pequeño (n = 17 en total, < 8 % de la población total). En el subgrupo de edad de 4 a < 12 años, se observó una diferencia más pronunciada entre tratamientos, a favor de Oleogel-S10. Los resultados para los otros grupos de edad menores de 18 años fueron numéricamente a favor de Oleogel-S10, mientras que este no fue el caso para los pacientes de ≥ 18 años (odds ratio (OR) e IC del 95 %: 0,86; 0,31; 2,43). Por lo tanto, el tamaño muestral del grupo de edad más joven (0- <4 años) fue muy pequeño, y en el grupo de mayor edad (≥ 18 años, es decir, adultos) los resultados no favorecieron a Oleogel-S10. En los subgrupos de tamaño de la herida y género, así como aquellos que llevaron apósitos permitidos o no permitidos, los resultados tendieron a favorecer a Oleogel-S10. Los resultados con respecto a la raza son difíciles de obtener ya que el 83,4 % de los sujetos eran blancos. No hay diferencias obvias en el efecto de Oleogel-S10 frente al gel control para los factores basales de estado nutricional, anemia y función renal. En el asesoramiento científico llevado a cabo a través del Comité de Medicamentos Humanos (CHMP, por sus siglas en inglés, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*), se recomendó considerar el cambio estacional, ya que el curso de la enfermedad y la gravedad de la EB pueden variar según la temporada. Muy pocos pacientes fueron tratados durante el verano (13-14 % de los sujetos en cada brazo), pero no se observaron diferencias.

Estudios de soporte:

- Estudios de fase II en sujetos sanos con el gel control (AHV-18-A y AHV-18-B): Debido a limitaciones galénicas, el comparador control, no se pudo fabricar con aceite de girasol puro y se fabricó uno específico. Para demostrar que este gel no producía un efecto detrimental en la herida, el TAC llevó a cabo los estudios AHV-18-A (n = 12) y AHV-18-B (n = 16). En el estudio AHV-18-A, la media de días que se tardó en alcanzar el cierre completo de la herida (medido por planimetría) en sujetos sanos fue similar entre el gel control, sujetos sin tratar (13,3 en los pacientes con heridas sin tratar, y los

que recibieron el gel control), y vaselina (13,4 días). Todas las heridas se curaron en un máximo de 16 días. En el estudio *AHV-18-B*, no hubo un brazo sin tratamiento control, no se pudo concluir en base al diseño de no inferioridad, que el control fuese no inferior frente vaselina para su punto final primario clínico (media de días en alcanzar la cicatrización completa de la herida evaluado según una puntuación clínica fue de 14,2 días en los pacientes tratados con el gel control y de 12,5 días en los pacientes tratados con vaselina), pero se demostró que el gel control era no inferior a la vaselina según planimetría (variable secundaria) (8,6 días en los pacientes tratados con el gel control y 8,9 en los pacientes tratados con vaselina). La diferencia en el criterio de valoración primario del estudio *AHV-18-B* se corresponde con una diferencia de 1,7 días entre el tratamiento gel y Oleogel-S10, al igual que lo que ocurrió en el estudio principal

- Estudio de “historia natural” controlado con vehículo de un tratamiento tópico en diferentes subtipos de EB: el objetivo de este estudio de soporte fue proporcionar datos de cicatrización de heridas en pacientes con EB. En el estudio proporcionado con datos históricos, la proporción de sujetos que lograron el cierre objetivo de la herida dentro de los 45 días fue del 24,05 % con el gel vehículo y para la población total fue del 27,15 %. En *BEB-13*, el 28,9 % de los sujetos con gel control lograron una cicatrización completa de la herida dentro de los primeros 45 días de tratamiento.
- Estudio de revisión de la literatura sobre los distintos ingredientes empleados en el gel control: tras la revisión de los datos, en general, se concluyó que ninguno de los productos identificados que contienen cera amarilla de abeja, o cera de carnauba ha demostrado tener EA en la cicatrización de heridas.

En base a los problemas metodológicos de estos estudios, no se puede descartar por completo la preocupación relacionada con el gel control, sin embargo, en conjunto, todos los datos sugieren que el gel control no tuvo un efecto perjudicial sobre la cicatrización de heridas.

Seguridad

Los datos de seguridad de Oleogel-S10 proceden principalmente del estudio principal en fase III, *BEB-13*. Los datos procedentes del uso de Oleogel-S10 bajo el nombre comercial de Episalvan®, en el tratamiento de las heridas de espesor parcial debido a una quemadura o por un injerto quirúrgico de piel se consideran de soporte, en particular para la evaluación de EA diferenciales debido a la enfermedad subyacente. El TAC ha presentado igualmente los datos del estudio en fase II, *BEB-10* en sujetos con EB, pero sin agruparlos con los del estudio principal, por separado, y simplemente se consideran de apoyo. Este enfoque se ha considerado aceptable dadas las diferencias en el diseño y la duración del estudio. Los datos procedentes de experiencia posterior a la comercialización con Oleogel-S10 son limitados. Hasta la fecha de publicación del EPAR, 11 pacientes (en Colombia y Argentina) habían recibido Episalvan® para heridas de espesor parcial en EB. Otros 5 pacientes (no elegibles para la inscripción en el estudio *BEB-13*) recibieron Oleogel-S10 en Francia y Alemania como uso compasivo.

Oleogel-S10 ha estado también autorizado para el tratamiento de heridas de piel de espesor parcial, pero es un medicamento que no ha estado mucho tiempo comercializado en Europa, y los datos procedentes de la experiencia postcomercialización son limitados. Los tres estudios principales de Oleogel-S10 (*BSH-12*, *BSG-12* y *BBW-11*) en esta indicación incluyeron un total de 280 pacientes. En el análisis combinado de seguridad de estos estudios sin EB, la mayoría de los pacientes (91 %) eran blancos y tenían un tipo de piel *Fitzpatrick* de tipo II o III (77 %). El tamaño de las heridas también fue diferente con respecto al estudio principal *BEB-13*, el tamaño medio de heridas de pacientes debidas a un injerto quirúrgico de piel fue de 40,7 cm² (rango de 8 a 300 cm²) y en la herida por quemadura de grado 2a, el tamaño medio de la herida fue de 108 cm² (rango de 23 a 395 cm²). La edad media fue de alrededor de 50 años, y aproximadamente el

25 % de los pacientes tenía una edad ≥ 65 años. El perfil de seguridad de Oleogel-S10 en esta indicación se consideró aceptable y leve, para el tratamiento de heridas de espesor parcial en adultos hasta por cuatro semanas, y los EA fueron en su mayoría, asociados a reacciones de aplicación local: en particular, complicación de la herida, infecciones y reacciones en el lugar de aplicación/administración. Sin embargo, no se incluyó a ningún paciente de < 18 años de edad y no se dispuso de datos de exposición a largo plazo en estos pacientes con heridas de espesor parcial. Con todo ello, en general, los datos de Oleogel-S10 en su indicación previa son de apoyo, teniendo en cuenta las incertidumbres sobre el tratamiento a largo plazo, el área de mayor tamaño de la herida (en el tratamiento de la EB, el tamaño medio de la herida fue de unos 16 cm^2) y una población diana diferente en EB.

Los datos basales de los pacientes del estudio *BEB-13* son los mismos que los ya incorporados en la sección de eficacia. En la parte del ensayo clínico que fue doble ciego, 109 pacientes estuvieron expuestos solo durante 90 días. Por el momento no se dispone de los datos del estudio abierto de una duración de 24 meses. El TAC ha proporcionado datos de seguridad con fecha de corte del 21 de diciembre de 2020 y un informe de actualización de seguridad de 90 días con fecha de corte, el 21 de abril de 2021 de la fase abierta del estudio. En la segunda fecha de corte no se detectaron nuevos problemas de seguridad. El 21 de abril de 2021, de los 205 pacientes que ingresaron en la fase de extensión abierta, 144 (70 %) habían completado la visita del mes 12 y 68 pacientes (33,2 %) habían completado la visita de los 24 meses. Además, teniendo en cuenta dentro de los pacientes del estudio de extensión abierto, aquellos que habían recibido en la fase doble ciego el brazo con Oleogel-S10, estos pacientes habían recibido 3 meses adicionales de exposición a Oleogel-S10.

La mediana de la exposición diaria de todos los pacientes considerando tanto la parte de la fase doble ciego como la fase del estudio de extensión abierta fue de 10 gramos por día, y la mediana acumulada de 1835 gramos. La exposición más elevada de Oleogel-S10 se dio en un paciente que recibió 33,7 kg en un período de 24 meses, y no experimentó ningún EA. La media de duración del tratamiento en la fase doble ciego fue de $89 \text{ días} \pm 18,43$ (Desviación Estándar, DE) en el grupo de Oleogel-S10, y de $86,8 \pm 23,64$ en el grupo de gel control. La mediana de la duración del tratamiento con Oleogel-S10 para todos los pacientes, por el momento es de 695 días con un máximo de 924 días de exposición.

La interpretación de datos de los subgrupos (en base a edad, género, raza, clasificación *Fitzpatrick*, y subtipo EB) estaba limitada por el pequeño tamaño muestral de cada uno de ellos, en particular en los subgrupos relativos a la raza y regiones geográficas. Si bien la EB ocurre en todas las razas y grupos étnicos, los pacientes negros y asiáticos estuvieron sub-representados en el análisis de seguridad. Con respecto a la edad, no se observaron diferencias, pero debido a la falta de datos en menores de 6 años, no se sabe si los niños menores de 6 meses pueden tener un mayor riesgo de determinados EA, así la indicación terapéutica se restringió a pacientes de 6 meses o más.

Los EA más frecuentes (actualizados con los resultados del análisis intermedio de la fase de extensión abierta, con fecha del 21 abril 2021) fueron complicaciones en la herida (en el 11,6 % de los pacientes con EB y en el 2,9 % de los pacientes con otras heridas de espesor parcial (ensayos de Episalvan[®])), reacciones en el lugar de aplicación (en el 5,8 % de los pacientes con EB), infecciones de la herida (en el 4,0 % de los pacientes con EB), prurito (en el 3,1 % de los pacientes con EB y en el 1,3 % de los pacientes con otras heridas de espesor parcial), dolor cutáneo (en el 2,5 % de los pacientes con otras heridas de espesor parcial) y reacciones de hipersensibilidad (en el 1,3 % de los pacientes con EB y de aquellos con heridas de espesor parcial). En general, se considera que no hubo diferencias clínicamente significativas en los EA notificados en pacientes con EB, en comparación con los pacientes con otras heridas de espesor parcial.

En la fase doble ciego del estudio *BEB-13*, los EA informados con mayor frecuencia en el grupo Oleogel-S10 ($n = 109$) y el grupo de gel control ($n = 114$), respectivamente, fueron complicación de la herida (61,5 % y

53,5 % de forma general, y las relacionadas con el tratamiento fueron del 13,8 % y 14,9 %, respectivamente), pirexia (8,3 % y 13,2 %), infección de herida (7,3 % y 8,8 %), prurito (7,3 % y 5,3 %), anemia (7,3 % y 3,5 %) y tos (2,8 % y 7,0 %). De los 205 sujetos que han participado en la fase de extensión abierta (todos los cuales han recibido Oleogel-S10), un total de 145 (70,7 %) sujetos han notificado al menos 1 EA a partir de la fecha de corte de datos del 21 de abril de 2021. Hasta esa fecha, los EA notificados con mayor frecuencia (≥ 5 % de todos los sujetos) fueron complicaciones de la herida (39,5 %), anemia (14,1 %), infección de la herida por estafilococos (9,8 %), infección de la herida (9,3 %), estenosis esofágica (8,8 %), pirexia (8,3 %), infección bacteriana de la herida (5,9 %) y prurito (5,9 %). La desnutrición y deficiencia de vitamina D, se incluyeron recientemente (3,4 % y 2,0 % respectivamente).

Se notificó cualquier EA grave en un 6,4 % de los pacientes con Oleogel-S10 y en un 4,4 % de los pacientes tratados con gel control en la fase doble ciego del estudio *BEB-13*.

Durante la fase doble ciego del estudio principal (que es únicamente donde se estudió), no se reportaron cambios sustanciales en los parámetros hematológicos y bioquímicos, signos vitales desde el estado basal hasta el día 90, y no se encontraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

Con Oleogel-S10, al tratarse de un producto de acción local con absorción sistémica limitada, no se esperan interacciones farmacológicas sistémicas y se acepta que no se incluyeron estudios de interacciones farmacológicas en el programa de desarrollo. No obstante, se recomienda que no se utilicen otros productos tópicos de forma concomitante con Oleogel-S10, sino de forma secuencial o alternativa, según la necesidad clínica.

Cinco pacientes tuvieron EA que llevaron a la retirada del estudio durante la fase doble ciego, tres pacientes en el grupo de Oleogel-S10 y dos en el grupo de gel control. Los EA que provocaron la retirada fueron, en el grupo de Oleogel-S10, hemorragia en la herida en un paciente, dolor durante el procedimiento en otro paciente y carcinoma de células escamosas de la piel en otro paciente. La hemorragia de la herida y el carcinoma de células escamosas se consideraron EA graves. Hasta el 21 de abril de 2021, un total de 60 pacientes (29,3 %) han interrumpido el tratamiento en la fase de extensión abierta, de ellos, un total de 14 pacientes (6,8 %) se han retirado de la fase de extensión abierta debido a EA.

EA de interés:

- Carcinoma de células escamosas (CCE) y otras neoplasias malignas de la piel: se notificaron 3 casos (1.5) de CCE.
- Hipersensibilidad: se han observado casos comunes de reacciones similares a la hipersensibilidad durante los ensayos clínicos en pacientes con EB. Estas reacciones incluyen erupción, urticaria y eczema que fueron leves en el 1,3 % de los pacientes y graves en el 0,4 % de los pacientes.
- Reacciones en la zona de aplicación: las reacciones leves o moderadas en el lugar de aplicación son comunes e incluyen dolor y prurito en la zona de aplicación.
- Complicación de heridas: en los estudios con pacientes de EB, la complicación de heridas comprendía diferentes tipos de complicaciones locales, que abarcaban los siguientes eventos: (1) aumento en el tamaño de la herida en comparación con el valor inicial (es decir, valor inicial de la fase doble ciego), (2) reapertura de la herida, (3) aumento en el tamaño de la herida en comparación con la visita anterior, (4) otros (que incluyeron aumento en la carga de la herida, empeoramiento del dolor de la herida por EB y olor de la herida), (5) lesión de la herida y (6) empeoramiento de la herida en comparación con el valor inicial (es decir, el valor inicial de la fase doble ciego). En los estudios realizados en pacientes con heridas por quemaduras o injertos de piel de espesor dividido, las

complicaciones de la herida comprendían diferentes tipos de complicaciones locales, como complicaciones posteriores a procedimientos, necrosis de la herida, secreción de la herida, deterioro de la cicatrización o inflamación de la herida.

En el estudio *BEB-13*, el solicitante realizó un importante análisis de las complicaciones de la herida que destacó una mayor incidencia de reapertura de la herida durante la fase doble ciego (que solo podía ocurrir si una herida se había cerrado durante la misma fase), y un aumento del tamaño de la herida en comparación con la visita anterior en el grupo Oleogel-S10 en comparación con el grupo de gel control (28,4 % frente a 17,5 %, y 11,0 % frente a 6,1 %, respectivamente). También se observó que, durante esta fase los eventos compuestos de aumento en la carga de la herida, empeoramiento del dolor de la herida EB y olor de la herida también fueron peores para el grupo de Oleogel-S10 (3,7 % frente a 2,6 %). Durante la fase abierta, la incidencia general de EA relacionados con complicaciones de la herida fue del 39,5 %. Esta frecuencia fue menor que en la fase doble ciego (65 % del grupo Oleogel-S10 y 53,5 % en el gel control), aunque se observó que en la fase del estudio abierto (todavía en curso) solo hubo 1 visita para evaluar las complicaciones de la herida objetivo, y se requirieron heridas adicionales para ser evaluadas clínicamente el cierre de la herida.

A lo largo de la fase controlada con placebo, hubo poca diferencia entre las proporciones de las heridas objetivo evaluadas como cerradas para los pacientes tratados con Oleogel-S10 frente al gel control. Un total de 45 pacientes de 109 tratados con Oleogel-S10 lograron el primer cierre completo en 45 ± 7 días. Una herida se cerró por primera vez el día 7 y se reabrió el día 30, aunque se evaluó como cerrada nuevamente el día 60. Se produjeron quince primeros cierres completos de la herida el día 14, y 7 de estos se evaluaron como reabiertos el día 30 (47 %). Dieciocho heridas alcanzaron el primer cierre completo el día 30 y 6 de ellas reabrieron el día 45 (33 %). Once heridas alcanzaron el primer cierre completo el día 45 y 5 de estas reabrieron el día 60 (45 %).

- **Infecciones:** la frecuencia de infecciones en el grupo de Oleogel-S10 en la fase doble ciego fue de 7,3 % frente a un 8,8 % en el grupo control. De las infecciones se notificó infección de la herida por estafilococos (3,7 % con Oleogel-S10 frente 2,6 % con gel control), infección bacteriana de la herida (2,8 % con Oleogel-S10 frente 4,4 % con gel control), infecciones del tracto respiratorio superior (3,7 % con Oleogel-S10 frente 0,9 % con gel control), nasofaringitis (2,8 % con Oleogel-S10 frente 6,1 % con gel control), faringitis (2,8 % con Oleogel-S10 frente 0 % con gel control). En la fase del estudio abierta, la frecuencia general de infecciones fue de un 9,3 %. Al inicio del tratamiento también se informó de infecciones de heridas, no obstante, en caso de infección de la herida, se debe interrumpir el tratamiento con Oleogel-S10 tal y como está estipulado en la FT ⁽¹⁵⁾.
- **Muertes:** no se reportaron fallecimientos en la fase doble ciego del estudio principal. En la fase abierta, a fecha de corte de datos del 21 de abril 2021, 6 pacientes habían fallecido. El motivo de las muertes fue en todos los casos el curso de la enfermedad, y ninguna muerte se consideró relacionada con el tratamiento con Oleogel-S10: progresión de la enfermedad (varón de 15 años con EBDR), sepsis (niña de 10 años con EBDR), insuficiencia cardíaca (varón de 11 años con EBDR), lesión renal aguda (mujer de 18 años con EBDR), neumonía (mujer de 52 años con EBDR) y mujer de 6 meses de edad con EBJ que murió de sepsis con un inicio > 30 días después de la última fecha de administración del medicamento del estudio (45 días desde la fecha de la última dosis).

Seguridad en poblaciones minoritarias según edad: el 70 % (n = 156) de los pacientes aleatorizados en el estudio principal para el registro fueron menores de 18 años de edad, con una mediana de edad de 12 años. El 8 % (n = 17) de los pacientes eran menores de 4 años de edad, y 2 pacientes eran menores de 1 año de edad. El 38 % tenía de 4 a < 12 años, el 24 % tenía de 12 a < 18 años y el 30 % tenía \geq 18 años de edad. De los 67 sujetos que tenían \geq 18 años de edad, 3 sujetos tenían 65 años o más. Por lo tanto, la mayoría de

los sujetos se encontraban en el rango de edad de 4 a 12 años y muy pocos sujetos eran ancianos (solo 3 pacientes mayores de 65 años). Los EA observados en la mayoría de los pacientes del estudio (de 4 años en adelante) fueron similares a aquellas observadas en la población pediátrica más joven y en la población \geq 65 años.

Seguridad en Francia a través de ATU: con fecha de corte de datos, 23 de noviembre de 2021, 4 de los 31 sujetos inscritos habían interrumpido el ATU prematuramente, de los cuales 2 interrumpieron debido a EA, pero en general, el producto fue bien tolerado.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En la actualidad, no hay directrices científicas de la EMA disponibles para el desarrollo de tratamientos para la EB ni para el tratamiento de otras patologías dermatológicas. Los resultados de la eficacia y seguridad de Oleogel-S10, es decir del gel de extracto seco refinado de corteza de abedul, se han demostrado principalmente a través de un ensayo principal de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado en adultos y niños, lo cual es importante debido a la naturaleza huérfana de la enfermedad. En consecuencia, se aprecia haber incluido un grupo control debido al limitado número de pacientes disponibles. El estudio principal es un ensayo multicéntrico y multinacional, y los resultados proceden de pacientes localizados en 49 localizaciones, en particular de 26 países, incluidos países de la Unión Europea (UE), donde se incluye población española y de países del mediterráneo, lo cual permite extrapolar los resultados en lo que respecta a las características demográficas de la población española.

Los datos del EC *BEB-13* con Oleogel-S10 han demostrado un beneficio (aunque modesto) en el tratamiento de pacientes con EB tras 45 días de tratamiento, evaluado a través de la variable principal de cierre completo de la herida (41,3 % en el grupo Oleogel-S10 frente a 28,9 % en el grupo control), con diferencias estadísticamente significativas independientemente del método seleccionado (CMH o CHW). El criterio principal de valoración se discutió durante los procedimientos de asistencia en el protocolo por el CHMP, y se consideró aceptable su evaluación a los 45 días en vez de los 60 o 90 días propuestos inicialmente.

La definición de curación de la herida diana, en base a criterios de tamaño y de tiempo de curación, se considera adecuada, ya que brinda la seguridad de que no se trata de una herida leve y tampoco de una herida crónica de más de 9 meses. El requerimiento de curación sostenida en el tiempo (después de 7 ± 2 días de la confirmación clínica de cicatrización completa de la herida) no forma parte de la variable principal, pero se proporciona en los análisis de soporte; y se considera adecuado ya que da una idea de estabilización del cierre de la herida al menos durante un corto período de tiempo.

No obstante, los resultados presentan cierta incertidumbre debida a:

- El tamaño de la base de datos de pacientes tratados con Oleogel-S10 resulta insuficiente para valorar de manera robusta la eficacia y seguridad del tratamiento, aun y a pesar de que este estudio es uno de los mayores EC con pacientes con EB.
- Los criterios de inclusión y exclusión se consideran aceptables desde un punto de vista metodológico como para aceptar la población como representativa de pacientes con EB, sin embargo, no se discutió en los criterios de inclusión cómo se debía de llevar a cabo el diagnóstico de la enfermedad (test genéticos, inmunofluorescencia, microscopia electrónica o mediante diagnóstico clínico), y se pidió una justificación de por qué el diagnóstico genético solo se solicitó en algunos casos y se basó principalmente en el diagnóstico clínico.
- El análisis principal utilizó una imputación de no respondedores para los datos faltantes y en función del análisis de sensibilidad realizado se podían obtener resultados que estaban en el límite de la

significación y diferencias entre los dos brazos de tratamiento. Tras una imputación de los datos como respondedores, se apoyó la hipótesis de diferencias significativas entre ambos tratamientos.

- La EB consiste en una enfermedad que cuenta con distintos subtipos, sin embargo, el tamaño muestral de varios de estos subgrupos no fue homogéneo y así se han obtenido distintos resultados en la variable principal, considerándose en cualquier caso una evaluación de carácter exploratorio. De los datos procedentes del ensayo principal se puede observar que el tratamiento ha mostrado una eficacia modesta pero superior en algunos aspectos frente al placebo, especialmente en la población afectada con EBDR, pero no se puede extrapolar este beneficio en las subpoblaciones con EBDD y EBJ. Se reconoce la rareza de la enfermedad, y las dificultades de reclutar un número suficiente de estos subtipos. Aunque los expertos consideraron que de la eficacia en EBD no debería inferirse que la hubiera en EBJ, finalmente se incluyó la EBJ en la indicación dado el efecto en el conjunto de pacientes y porque el mecanismo de acción del principio activo no es específico de subtipo; pero señalando en la FT la escasez de datos en EBDD y EBJ.
- Por otro lado, cabe mencionar que los datos en población adulta (> 18 años) son más reducidos, ya que constituyeron solo el 30 % de la población (n = 67), y solo hubo además 3 pacientes > 65 años. Esto es esperable teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad y curso de la misma, con un efecto acusado en la esperanza de vida. A pesar de que los resultados en los análisis de subgrupos en la población adulta no favorecieron a Oleogel-S10, no estaban diseñados con la potencia suficiente para encontrar diferencias. Los datos disponibles en menores de 4 años también son reducidos (n = 17; 7,6 %). En este sentido, cabe mencionar, que la mayoría de los datos proceden de población de raza blanca (n = 186; 83,4 %) con distintas representaciones de los distintos tipos de piel en función de la clasificación *Fitzpatrick* (la mayoría de tipo II (n = 109; 48,9 %) y tipo III (n = 75; 33,6 %).
- No se pueden extraer conclusiones del beneficio clínico a largo plazo de este tratamiento ya que solo se ha estudiado durante 3 meses en la fase doble ciego, y aunque los pacientes ya han estado en la fase del estudio abierto de un solo brazo durante al menos 24 meses, aún no se dispone de los datos evaluados de esta fase. Cabe enfatizar, además, que, la variable secundaria que evaluaba los efectos del tratamiento en la cicatrización a los 90 días, no fue estadísticamente significativa, por lo que, en realidad el beneficio clínico observado se reduce a una duración de 45 días (variable principal).
- En lo que respecta a la seguridad de Oleogel-S10, el perfil se considera aceptable, con EA comparables a los que se dieron en el grupo control. Los EA más frecuentes del tratamiento con Oleogel-S10 fueron complicaciones en el lugar de la herida como aumento del tamaño de la misma, reabertura y dolor de la herida, reacciones en el lugar de aplicación como prurito y dolor cutáneo, infecciones en las heridas, así como reacciones de hipersensibilidad, rash, urticaria o eczema. De especial interés resulta el seguimiento de los posibles casos de carcinogénesis de la piel (CCE, carcinoma de células basales y otros tumores de la piel). Los datos proporcionados de los resultados con Episalvan® se consideran de soporte. Se esperan más datos de eficacia y seguridad a largo plazo procedentes de la fase abierta del estudio, y procedentes de un estudio postautorización observacional con datos de efectividad y seguridad (*FOSter-EB, AEB-21*), en particular para estudiar los datos sobre la incidencia y gravedad de tumores malignos de la piel (lo que incluye, CCE, carcinoma de células basales y otros tumores de la piel), y su uso en pacientes con EB con distintos tipos de piel, independientemente de su origen étnico.
- No hay evidencia comparativa directa frente a otras alternativas de tratamiento. Dado que los datos de eficacia muestran resultados modestos para la variable principal, y las variables secundarias no son estadísticamente significativas, la cuantificación de la magnitud del beneficio clínico incremental

respecto a otros tratamientos tópicos presenta incertidumbres. Se aprecia la inclusión de declaraciones y testimonios de expertos en el dossier, y durante la generación de este IPT, que indican una cierta tolerancia frente al grado de incertidumbre que presenta este medicamento. Esta información, aunque es solo informativa de la necesidad terapéutica sin cubrir que existe para esta enfermedad, pacientes y clínicos inciden en el beneficio obtenido con el Oleogel-S10 en el cierre de las heridas a corto plazo, y en la disminución del dolor y picor asociados.

Evaluaciones por otros organismos

En Europa, en Reino Unido, (NICE, por sus siglas en inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*) se recomienda su uso a pesar de las incertidumbres del EC, dado que el extracto de corteza de abedul produjo una cicatrización de heridas más rápida que el gel control, y los resultados también sugieren que puede provocar una reducción de la cantidad de piel afectada ²⁴. En Francia, la autoridad reguladora, HAS (por sus siglas en francés, *Haute Autorité de Santé*) ²⁵, ha presentado su opinión favorable de utilización de Oleogel-S10, solo en el tratamiento de heridas superficiales asociadas a EBDR en pacientes a partir de los 6 meses de edad, pero la opinión es desfavorable en el resto de las demás situaciones clínicas. En Alemania, el GB-A (por sus siglas en alemán, *Gemeinsamen Bundesausschuss*), ha publicado el informe de evaluación del beneficio, determinando que el beneficio adicional proporcionado (con respecto a otros tratamientos) es mínimo ²⁶.

Valoración del beneficio clínico

La eficacia se considera modesta, con un 41,3 % de los pacientes que han alcanzado el cierre completo de la herida diana a los 45 días de tratamiento con Oleogel-S10, frente a un 28,9 % de los pacientes tratados con el gel control. Esta pequeña diferencia ha sido evaluada a través de análisis estadísticos, y se considera confirmada tras la realización de varios análisis de sensibilidad. Una de las ventajas de este medicamento es que se trata de un tratamiento local sin riesgos sistémicos, y sin necesidad de revisiones.

El resultado de las variables secundarias ha sido que no se ha podido demostrar un efecto en variables como el tiempo hasta el cierre completo de la herida, o la proporción de sujetos con cierre completo de la herida a los 90 días, ni ningún efecto sobre la prevención de complicaciones como infecciones de heridas, ulceración, carga total de la enfermedad, picor o prurito, y sueño. Solo en la variable del dolor relacionado con procedimientos se observó un resultado favorable, si bien esta variable no estaba corregida frente a multiplicidad.

El efecto sobre el número de apósitos que se tiene que cambiar, aunque no fue una variable formalmente evaluada, se considera beneficioso, ya que cambiar los apósitos en pacientes con EB requiere mucho tiempo y, además, resulta doloroso. Esta variable se ve respaldada por el dolor relacionado con el procedimiento, que tal y como se ha mencionado, resultó favorable para Oleogel-S10. El efecto de Oleogel-S10 en aceleración del cierre de las heridas, aunque modesto, junto con algunas mejoras en el picor y el dolor, han sido considerados clínicamente relevantes por la mayoría de expertos consultados ya que son factores importantes para los pacientes con EB, teniendo ambos un elevado impacto y repercusión en la calidad de vida de estos pacientes.

En las reuniones y consultas realizadas a grupos de expertos y pacientes/representantes de pacientes con EB se extrajo que cualquier efecto, por pequeño que fuera, se consideraba un beneficio clínico para esta afección (con consecuencias a nivel psicosocial y en la calidad de vida de pacientes y cuidadores), remarcando e insistiendo en el hecho de que se trata de una necesidad médica no cubierta.

En cuanto al análisis de subgrupos, en base a los distintos subtipos de EB, debido al reducido tamaño muestral que presentaron los subgrupos y que el análisis realizado fue post-hoc, en EBDD y EBJ no se puede establecer el verdadero efecto de Oleogel-S10. En particular, no se debería de deducir el resultado obtenido en EBDR al subtipo EBJ, considerado muy heterogéneo en su gravedad y forma clínica de presentación. No obstante, debido al mecanismo de acción inespecífico de Oleogel-S10, Oleogel-S10 podría también funcionar en estos subgrupos, por lo que, se recomienda que, si se utiliza en estos subtipos, se evalúe su efecto periódicamente. La población de adultos, así como de determinadas razas y regiones geográficas fue minoritaria, y al igual que en los otros casos, no se ha podido establecer un efecto beneficioso, pero no existen razones obvias para excluirlos del tratamiento.

Como la población de seguridad considerada fue pequeña, es difícil identificar definitivamente una relación causal para los EA que se superponen con las complicaciones de la EB, si bien el perfil de seguridad, globalmente se considera aceptable en base a una evaluación de su balance beneficio-riesgo. Los EA reportados y la gravedad de los mismos no han demostrado diferencias notables entre el tratamiento con Oleogel-S10 frente al tratamiento con el gel control. Los principales problemas de seguridad son, complicaciones en el lugar de la herida, aumento de la misma, reapertura y dolor de la herida, reacciones en el lugar de aplicación como prurito y dolor cutáneo, infecciones en las heridas, así como reacciones de hipersensibilidad, rash, urticaria o eczema. De especial interés resulta el seguimiento de los posibles casos de carcinogénesis de la piel (CCE, carcinoma de células basales y otros tumores de la piel), entre otras cosas, porque el objetivo del tratamiento es la reepitelización y cierre de la herida.

Oleogel-S10 parece haber demostrado un beneficio modesto en pacientes con EB en el cierre de las heridas a corto plazo; sin embargo, debido al diseño y características del estudio principal, los profesionales clínicos, y los pacientes deben ser conscientes de las limitaciones e incertidumbres existentes a nivel de eficacia y seguridad.

Discusión

Los resultados de eficacia y seguridad en EB hereditaria tras el tratamiento con gel de extracto seco refinado de corteza de abedul se han evaluado a través del EC principal de fase III, aleatorizado, de doble ciego y controlado en adultos y niños (*BEB-13, EASE*), con una duración de 90 días (y que ha continuado como estudio de seguimiento de un solo brazo durante 24 meses). En la variable principal, el cierre completo de la herida a los 45 días de tratamiento, el efecto del tratamiento fue mayor en el grupo de Oleogel-S10 (41,3 %), en comparación con el grupo de gel control (28,9 %). Este hallazgo fue estadísticamente significativo a favor de Oleogel-S10 utilizando distintas pruebas estadísticas. La diferencia entre los tratamientos se considera modesta (12,4 %). Los resultados de la primera variable secundaria clave (tiempo medio hasta el cierre completo de la herida) no fueron significativos, y tampoco lo fueron las subsiguientes variables secundarias clave teniendo en cuenta el procedimiento estratificado de control del error I por multiplicidad (en particular, proporción de sujetos con cierre completo de la herida a los 90 días del tratamiento, infecciones en la herida objetivo y otras heridas, cambio respecto al valor inicial en la carga corporal total de la herida a los 90 días de tratamiento, y picor).

La medición del riesgo de infección de la herida debido a la infiltración de patógenos se considera muy relevante porque se puede ver aumentado si la herida no se ha curado. Además, debido a las consecuencias tan graves de infecciones como sepsis, este criterio de valoración secundario es muy relevante de cara al paciente. En lo que respecta a la variable secundaria que evaluó el número de infecciones bacterianas a los 90 días de tratamiento, debido al limitado número de eventos no se pueden extraer conclusiones, a pesar de que hubo menos infecciones en el grupo de tratamiento con Oleogel-S10. Si revisamos detenidamente los porcentajes de EA relacionados con las infecciones, la incidencia global de

infecciones fue más baja en el grupo de tratamiento con Oleogel-S10 (en la fase del estudio doble ciego), y también para las infecciones bacterianas de la herida y la nasofaringitis, pero no en el caso infecciones del tracto respiratorio superior y faringitis. Así, aunque en general se observó una reducción global del número de infecciones en los pacientes tratados con Oleogel-S10, lo cual supone un impacto notable en la calidad de vida de los pacientes, debido a que algunas infecciones eran más frecuentes en grupo control y otras en grupo Oleogel-S10, no se pueden extraer conclusiones firmes (en base a las infecciones notificadas por EA o en base al uso de antibióticos tópicos o sistémicos).

En este sentido, y con respecto al efecto del tratamiento a largo plazo, como la primera variable secundaria clave no fue significativa “cierre completo de la herida objetivo a los 90 días de tratamiento”, no se ha podido demostrar el efecto del medicamento en la reepitelización y estabilización de la cicatrización a más largo plazo.

El prurito, junto con el dolor, es uno de los síntomas que más impactan en la calidad de vida de los pacientes con EB. La inflamación de la piel normalmente es la causa principal del picor en EB ²⁷. Algunos pacientes informan que el prurito ocurre principalmente cuando comienza la curación de las ampollas. Sin embargo, cuando el picor es prolongado, otras causas pueden estar detrás del picor, como la anemia por déficit de hierro o la desnutrición en una persona con bajo peso, que pueden intensificar o inducir el picor, y que también son síntomas observados en los pacientes con EB ²⁸. Es cierto que, en el caso del picor, utilizando la escala *Leuven Itch Scale* para sujetos ≥ 14 años, se observaron mayores reducciones medias del picor desde el inicio, en los sujetos tratados con Oleogel-S10 con respecto a los tratados con gel control en varias de las dimensiones estudiadas. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas con el gel control en ninguna de las dimensiones de prurito.

Por otro lado, en lo que se refiere a los resultados en otras variables secundarias no corregidas, en las medidas del dolor, se observaron algunas mejoras medias que fueron mayores en el grupo de Oleogel-S10 (aunque discretas) en comparación con el grupo de gel control, principalmente para el dolor relacionado con procedimientos con un resultado estadísticamente significativo a favor de Oleogel-S10 solamente el día 14 pero no los días 30, 45, 60 y 90. El dolor es un síntoma común en los pacientes de EB, más del 50 % de las personas con EBDR informan de puntuación de dolor por encima de 5 de 10 ²⁷, por lo que una mejora en esta variable se considera importante a nivel clínico. Sin embargo, en otras variables como la calidad del sueño, la cantidad de días perdidos en la escuela o el trabajo debido a la EB y la satisfacción general con el tratamiento, no se demostró el beneficio de Oleogel-S10 frente al gel control.

El TAC proporcionó datos adicionales en variables que no habían estado preespecificadas en el protocolo inicial, como la diferencia del cambio desde el inicio en el tamaño medio de la herida entre ambos tratamientos, que en el día 45 fue de 1,15 cm² y no fue estadísticamente significativa. Es cierto que la reducción del tamaño de la herida es algo relevante a nivel clínico, incluso si no se logra el cien por ciento del cierre de la herida, pero las diferencias fueron muy modestas, por lo que no se consideran relevantes.

Otro dato de soporte es la reducción en el número de vendajes, ya que a día 90 de tratamiento, el 14,7 % de los sujetos tratados con Oleogel-S10 ya no necesitaba vendajes diarios en comparación con el 6,1 % de los sujetos tratados con gel control. De acuerdo al protocolo, los pacientes tenían que cambiar el apósito/vendaje cada 4 días. En lo que se refiere a esta última medida, si bien, aunque no fue una variable especificada en el protocolo, se considera relevante, sobre todo en lo que se refiere a la calidad de vida de los pacientes y relacionada con el dolor con el procedimiento, variable que resultó estadísticamente significativa a favor de Oleogel-S10.

Independientemente del tamaño de la herida y del subtipo EBDD, Oleogel-S10 frente al gel control mostró tasas más altas de cierre de heridas en todos los diferentes tamaños de herida. En los subtipos EBJ/Kindler,

los resultados fueron a favor del gel control, sin embargo, se reconoce la dificultad de extraer conclusiones debido al limitado tamaño muestral de estas subpoblaciones. En este sentido, cabe mencionar, que, en base a estos resultados, los testimonios de expertos consultados a lo largo de la evaluación de autorización, no se puede deducir el resultado obtenido en EBDR al subtipo EBJ, considerado muy heterogéneo en su gravedad, forma clínica de presentación particularmente porque el estudio no fue diseñado para ser evaluado en los subtipos individuales. No obstante, debido al mecanismo de acción inespecífico de Oleogel-S10, tampoco se puede deducir que no funcione en estos subtipos, por lo que, si se utiliza en estos subtipos, deberá de evaluarse su efecto periódicamente. La población de adultos y de pacientes menores de 4 años, así como de determinadas razas y regiones geográficas fue minoritaria, y al igual que en los otros casos, no se ha podido establecer un efecto beneficioso, pero no existen razones obvias para excluirlos del tratamiento. En particular en la población mayor, de los 67 pacientes que eran ≥ 18 años, solo 3 pacientes fueron mayores de 65 años. Esto refleja la gravedad de la enfermedad, que aparece desde el nacimiento y donde muy pocos pacientes alcanzan una edad adulta añosa, y, por lo tanto, se trata de una población con una esperanza de vida muy limitada. Ningún paciente < 1 año estuvo expuesto a Oleogel-S10, por eso, en la indicación el uso se ha limitado a pacientes por encima de los 6 meses de edad.

Se considera que los criterios de inclusión en el estudio principal fueron adecuados, se incluyó a pacientes de tres subtipos de EB: EBDD, EBDR y EBJ. Los pacientes con EBS no se incluyeron ya que estas heridas son más pequeñas y dinámicas, y con raras excepciones EBS se hereda de forma autosómica dominante. En este sentido, la clasificación de los pacientes se basó principalmente en criterios clínicos, siendo la clasificación según criterios genéticos opcional. La confirmación genética del subtipo solo se puede ofrecer una vez que los pacientes fueron incluidos en el estudio principal *BEB-13*, por razones operativas, pero se fueron analizando, y se ha previsto que al final del estudio, solo un 12 % de los pacientes presente un diagnóstico clínico sin diagnóstico genético. Por otro lado, según los criterios de consenso sobre EB se establece que el diagnóstico y clasificación de la EB hereditaria, se hará principalmente según criterios clínicos, reconociendo la complejidad de la clasificación. Se reconoce, además, que un diagnóstico específico del subtipo de EB es un desafío y es probable que la posibilidad de un diagnóstico o clasificación errónea sea baja, incluso sin un diagnóstico genético apropiado ya que, el medicamento objeto de evaluación es un tratamiento tópico que no tiene un mecanismo de acción frente mutaciones específicas. Por último, indicar a modo descriptivo que los subtipos de enfermedad EBD y EBJ y los métodos de diagnóstico estuvieron generalmente bien equilibrados entre los 2 grupos de tratamiento. Sin embargo, dentro del subtipo EBD, el grupo Oleogel-S10 tenía una mayor proporción de sujetos con EBDR en comparación con el gel control (83,5 % con Oleogel-S10 frente 73,7 % con gel control) y una menor proporción de sujetos con EBDD (5,5 % con Oleogel-S10 frente a 12,3 % con gel control).

En este sentido, cabe mencionar que, algunos pacientes continuaron con el uso de vaselinas u otros emolientes, incluidos algunos que tenían un ingrediente activo como plata o polihexametileno biguanida a pesar de no estar permitidos en el protocolo. En un análisis de subgrupos se observó que el uso de estos emolientes y vaselinas ocurrió más frecuentemente en el brazo control que en el brazo de tratamiento. Se estudiaron estas desviaciones del protocolo, y tras analizar los datos y ver por qué subtipos de pacientes con EB habían sido utilizados, estas desviaciones se consideraron menores ya que no afectaron a los resultados globales y por lo tanto no se pudo decir que hayan condicionado los resultados del estudio principal, que son modestos.

Con respecto a los estudios de fase II de soporte (*AHV-18-A* y *AHV-18-B*), donde el TAC justificó el uso del gel control como gel comparador frente a vaselina, no se justificó la extrapolación de los resultados observados en la piel de voluntarios sanos a la piel de pacientes con EB, teniendo en cuenta aspectos como el área de la herida y la duración del tratamiento, tampoco se justificó que la herida experimental de los voluntarios sanos fue suficientemente sensible como para detectar diferencias. En el primer estudio, *AHV-*

18-A, se demostró que los dos tratamientos tardaban una misma media de días en completar la cicatrización de la herida según puntuación clínica; sin embargo, la no inferioridad del tratamiento control frente a la vaselina no se demostró en el caso del estudio *AHV-18-B* para el criterio principal (tiempo medio en alcanzar la cicatrización) aunque sí para la variable secundaria de tiempo medio en la cicatrización cutánea de las heridas inducidas mecánicamente, medido por planimetría. En la variable principal, la diferencia observada entre los dos tratamientos fue de 1,7 días, diferencia que es muy similar a la magnitud del efecto observado para el criterio de valoración secundario clave del estudio principal (tiempo hasta el primer cierre completo de la EB herida diana según evaluación clínica; mediana de 92 días para Oleogel-S10 y 94 días para el gel control, el primer criterio de valoración secundario clave), 2 días. Por lo tanto, estos resultados no pudieron aliviar la preocupación de que la diferencia observada para el criterio principal de valoración en el estudio *BEB-13*, en realidad podría deberse a un deterioro en la cicatrización de heridas causada por el gel control, y no a una mejora en la curación de las mismas debido al tratamiento con Oleogel-S10.

Los EA registrados durante el programa de desarrollo clínico (complicaciones en el lugar de la herida, reacciones en el lugar de aplicación como prurito y dolor cutáneo, infecciones en las heridas, así como reacciones de hipersensibilidad, rash, urticaria o eczema), son, en general, los que normalmente se asocian con la enfermedad subyacente. Habiéndose tratado de un conjunto pequeño de pacientes en los que se evaluó la seguridad, es difícil identificar definitivamente una relación causal para los EA que se superponen con las complicaciones de la EB. En este sentido, con respecto a las infecciones, cabe mencionar que, aunque el gel es estéril, la infección de la herida es una complicación importante y grave que puede ocurrir durante la cicatrización de la herida; y en caso de infección, se recomienda interrumpir el tratamiento.

En lo que se refiere al análisis exhaustivo que llevo a cabo el TAC con respecto a las complicaciones de las heridas, cabe mencionar que el investigador no evaluó la mayoría de los EA relacionados con las complicaciones de la herida como relacionados con el tratamiento, porque algunas están relacionadas con la propia evolución de la enfermedad. En la evaluación integral, solo las heridas que se habían cerrado podían haber cumplido con la categoría de "reapertura de heridas" y solo las heridas que habían disminuido de tamaño podían haber cumplido con la categoría de "aumento del tamaño de la herida en comparación con la visita anterior". La incidencia de complicaciones en las heridas en el brazo de tratamiento con Oleogel-S10, fue de un 65 % en la fase doble ciego y de un 39,5 % en la fase abierta del estudio. Estos porcentajes si bien son elevados, también lo fueron en el brazo de gel control, 53,5 % (fase doble ciego). Este porcentaje tan elevado de complicaciones de las heridas podría ser debido a la fragilidad genética de la piel de los sujetos con EB, siendo natural los cambios en el tamaño de la herida de una visita a otra, así como la reapertura de heridas previamente cerradas. Teniendo esto en cuenta, a efectos de evaluar la relevancia clínica del tratamiento, hubiera sido deseable no solo tener en cuenta la variable principal, cierre de la herida objetivo a los 45 días, sino también el tiempo de mantenimiento del cierre completo de la herida objetivo el mayor tiempo posible. Con los datos crudos de la reapertura de las heridas, aproximadamente, el 40 % de los primeros cierres completos se reabrieron a los 15 días, lo cual da una idea del curso clínico y complejidad de la enfermedad, ya que no se ha podido observar el mantenimiento del cierre más allá de las primeras semanas.

Para la variable principal no hubo un requerimiento de mantenimiento de la herida cicatrizada, pero se consideran resultados de apoyo; este resultado fue del 24,5 % de los pacientes evaluados tras tratamiento con Oleogel-S10 (n = 27) frente al 20,2 % de los pacientes tratados con el gel control (n = 23). Aún y cuando estos resultados favorecen a Oleogel-S10, la diferencia entre los dos tratamientos es muy modesta, sin ser estadísticamente significativa, lo cual sugiere que el mecanismo de acción de Oleogel-S10 podría favorecer una mayor cicatrización de las heridas a corto plazo, sin justificar el mantenimiento de la cicatrización de las mismas, siendo así la relevancia del efecto de Oleogel-S10 incierta. El mantenimiento de la cicatrización no

se puede establecer, ya sea por la falta de efecto del tratamiento a largo plazo, o debido a la propia variabilidad y heterogeneidad genética de la enfermedad ^{29, 30}.

En relación con los CCE, se reconoce que los casos clínicos presentados durante el desarrollo clínico (3 casos en tres personas), están en consonancia con lo observado en la en los pacientes con EBDR. Se excluyó a los pacientes que presentaban al inicio CCE, por lo que el desarrollo de CCE fue durante el tratamiento con Oleogel-S10. El CCE es uno de los mayores riesgos de esta enfermedad, ya que es la principal causa de muerte en sujetos adultos dónde la aparición de CCE puede acortar su esperanza de vida. Dado que la acción prevista de Oleogel-S10 es promover la cicatrización de heridas, el CHMP consideró que existía un posible efecto proliferativo y/o cancerígeno del producto, incluso si no había evidencia de tales efectos con los datos disponibles. Además, teniendo en cuenta la naturaleza crónica de la enfermedad, y el tratamiento a largo plazo recomendado con Oleogel-S10, el control de la aparición de CCE, y otros eventos de malignidad de la piel (como carcinoma de células basales u otros) es clínicamente importante. Para abordar este problema de seguridad, el solicitante planeó caracterizar aún más este importante riesgo potencial (no clínico, y clínico) y ha incluido actividades adicionales de farmacovigilancia en el Plan de Gestión de Riesgos, que incluirán un cuestionario específico sobre neoplasias malignas de la piel dirigido a los pacientes que reciban el tratamiento, y un estudio basado en registros (*FOSter-EB, AEB-21*). En este sentido, se acordó una advertencia sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento con Oleogel-S10 en caso de diagnóstico de CCE u otras neoplasias malignas de la piel.

Hasta la fecha, no se dispone de ningún tratamiento curativo. Existen terapias que incluyen medicamentos experimentales en desarrollo de terapia avanzada. En particular, se han probado auto-injertos de queratinocitos o fibroblastos modificados genéticamente en casos de EBJ y EBD ^{31, 32, 33, 34, 35}. También se está ensayando el uso terapias de reemplazo proteicas como la inyección intravenosa o intradérmica de colágeno VII; u oligonucleótidos antisentido; o el uso de aminoglucósidos como la gentamicina para prevenir la generación de codones de terminación prematura que conducen a la descomposición del ARNm ^{36, 37, 38, 39}; así como el potencial curativo de las células mesenquimales del propio paciente ^{40, 41} o el trasplante de médula ósea (MO) ^{42, 43, 44}. La terapia génica “natural” con células revertidas “sin intervención humana”, lo que en los pacientes se denomina mosaicismo genético, también se ha probado en algunos casos ^{45, 46}. Por último, cabe mencionar que numerosas estrategias de terapia de edición génica mayormente utilizando CRISPR, están en desarrollo ²⁷.

Recientemente se ha autorizado en Estados Unidos (por la agencia reguladora americana, FDA, por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) ^{47, 48} un nuevo tratamiento basado en el uso in vivo, de virus modificados genéticamente como el herpes virus no replicativo, conteniendo dos copias del gen COL7A1 para restaurar la expresión de la proteína del colágeno VII (beremagene geperpavec). Este medicamento, aunque tiene la designación de medicamento huérfano por la EMA ⁴⁹, aún no ha dispone de autorización en Europa ya que se encuentra aún en desarrollo y búsqueda de nuevos datos (B-VEC-EX02). Por la FDA ha sido autorizado para el tratamiento tópico de las heridas de EBD con mutaciones en COL7A1. Los resultados del EC en fase III (B-VEC-03, GEM-3) ⁴⁷, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, proporcionaron evidencia de la seguridad y eficacia de B-VEC para el tratamiento de heridas DEB. El estudio inscribió a 31 sujetos (20 hombres y 11 mujeres), 30 con EBDR y uno EBDD. Todos los sujetos presentaban manifestaciones clínicas compatibles con EBD y mutaciones genéticamente confirmadas en el gen COL7A1. La edad media de los sujetos fue de 17 años (de 1 año a 44 años), 61 % eran sujetos pediátricos (n = 19, rango que variaba desde 1 año a <17 años). El sesenta y cuatro por ciento de los sujetos eran blancos; el 19 % asiáticos y el resto eran indios americanos o nativos de Alaska. Se seleccionaron y asignaron al azar dos heridas coincidentes (el par principal) en cada sujeto para recibir la aplicación tópica de B-VEC o el placebo (es decir, gel excipiente) semanalmente durante 26 semanas. El tamaño de las heridas tratadas con B-VEC osciló entre 2,3 y 57,3 cm², con un 74,2 % de las heridas midiendo < 20 cm² y un 19,4 % entre 20 y <40 cm².

El tamaño de las heridas tratadas con placebo osciló entre 2,3 y 51,5 cm², con un 71,0 % de las heridas midiendo < 20 cm² y un 25,8 % entre 20 y < 40 cm².

El criterio de valoración principal de eficacia fue la diferencia en la proporción de cierre completo de la herida (definido como cierre completo de la herida según lo indicado por la reepitelización de la piel sin drenaje), a las 24 semanas, confirmada a través de dos visitas consecutivas del estudio con 2 semanas de diferencia, evaluadas en las semanas 22 y 24, o en las semanas 24 y 26, entre las heridas B-VEC y las EBD tratadas con placebo en los pares de heridas primarias. Veinte (20) de las 31 (64,5 %) heridas tratadas con B-VEC lograron un cierre completo. Ocho de las 31 (25,8 %) heridas tratadas con placebo logran un cierre completo. La diferencia de tratamiento fue del 38,7 % (IC 95 %: 13,9; 63,5; valor de p = 0,012). La eficacia fue respaldada por el criterio de valoración secundario clave de la diferencia en la proporción de cierre completo de la herida (definido como cierre del 100 %) en las semanas 8 y 10, o en las semanas 10 y 12 entre los pares de heridas con B-VEC y las tratadas con placebo en el tratamiento primario. Veintiuna de las 31 (67,7 %) heridas tratadas con B-VEC lograron un cierre completo. Siete de las 31 (22,6 %) heridas tratadas con placebo logran un cierre completo. La diferencia de tratamiento fue del 45,1 % (IC 95 %: 21,8, 68,5; valor de p= 0,003).

Con respecto a la seguridad, no hubo muertes en el estudio de fase III. Tres sujetos experimentaron cinco EA graves. Ninguno de los EA graves se consideró relacionado con el tratamiento. Los EA más frecuentes (incidencia > 5 %) fueron prurito, escalofríos, eritema, erupción cutánea, tos y rinorrea. En tres pacientes se notificaron eventos de CCE en zonas de la piel que no habían recibido el tratamiento. Se considera que el perfil de seguridad por lo general no generó ninguna preocupación y se considera aceptable.

En ausencia de un tratamiento curativo, el manejo de la EB se basa únicamente en el tratamiento sintomático y consiste en prevenir desprendimientos ampulosos (protección de áreas traumatizadas, higiene diaria), promover la cicatrización de heridas, cuidar el dolor y el prurito, prevenir complicaciones y realizar estudios oncológicos. El manejo debe adaptarse tanto al tipo de EB como a las características de la herida. Para el manejo de las heridas se utilizan distintos apósitos y vendajes. Existen diferentes tratamientos experimentales, diseñados para el control de los síntomas. La fibrosis progresiva de los tejidos blandos es un problema importante en EB y un requisito previo para el desarrollo CCE secundario, los medicamentos que reducen la inflamación y la fibrosis pueden ser útiles para reducir el número de deformidades, contracturas articulares, etc. Entre los medicamentos en desarrollo, se encuentran medicamentos usados vía sistémica como losartán^{50, 51}, el péptido derivado de HMGB1^{52, 53}, y apremilast⁵⁴. Y también se están probando anti-inflamatorios vía tópica, como la diacereína, ubidecarenona, sirolimus, timosin beta-4, y cannabinoide³⁰.

Para finalizar, para otras manifestaciones de la enfermedad, como el picor y el prurito, así como para el CCE existen otros tratamientos en estudio (serlopitant o pregabalina para picor y prurito, y rigosertib, y nivolumab en cáncer)²⁷.

El gel del extracto seco de la corteza de abedul (Oleogel-S10) se presenta actualmente, como el único tratamiento tópico de las heridas asociadas a la EBJ y la EBD, con autorización de comercialización en Europa, para el tratamiento de pacientes de 6 meses o mayores con EB. Los pacientes con EB presentan una necesidad médica no cubierta para el tratamiento de esta enfermedad, o de control de los síntomas asociados a la misma, por lo se aprecia el efecto de Oleogel-S10, aun y cuando la eficacia demostrada es muy modesta y limitada a la variable principal del EC, y se necesitan más datos de eficacia y seguridad del mismo, para elucidar dudas del efecto del tratamiento en la población general, y en determinadas subpoblaciones de pacientes, así como subtipos de pacientes con EB.

Conclusión

El gel de extracto seco refinado de corteza de abedul (Oleogel-S10) se ha autorizado para el tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas a la EB distrófica y juntural en pacientes de 6 meses o más. La eficacia del tratamiento ha sido evaluada a través del EC de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado en adultos y niños, *BEB-13*, *EASE*.

Los resultados de eficacia son modestos, y se han basado en la demostración de la superioridad de Oleogel-S10 en comparación con un gel control, en obtener una primera curación completa tras 45 días de tratamiento, en pacientes con EB hereditaria (EBD, EBJ) que además se benefician de los cuidados habituales, en particular la aplicación de apósitos e interfaces no adherentes. El 41,3 % de los pacientes alcanzó cierre completo de la herida a los 45 días frente al 28,9 % de los pacientes que lo alcanzaron con el gel control. La eficacia en la variable principal ha sido cuestionada a nivel de robustez estadística, pero varios análisis de sensibilidad han apoyado el resultado favorable hacia Oleogel-S10. La diferencia del cambio desde el inicio en el tamaño medio de la herida entre ambos tratamientos (variable no planificada en el protocolo principal) en el día 45 fue de 1,15 cm², pero no fue estadísticamente significativa. Los resultados en las variables secundarias son limitados, no han podido demostrar un efecto en el tiempo hasta el cierre completo de la herida o la proporción de sujetos con cierre completo de la herida a los 90 días, es decir mantenimiento de la cicatrización, ni ningún efecto sobre la prevención de complicaciones como infecciones de heridas, ulceración, carga total de la enfermedad, picor y sueño. Solo en la variable del dolor relacionado con procedimientos se observó un resultado favorable, y esta variable está íntimamente relacionada con el número de vendajes, ya que a día 90 de tratamiento, el porcentaje de sujetos tratados con Oleogel-S10 que redujo el número de vendajes diarios fue mayor que en los pacientes que recibieron el tratamiento control. El efecto en estas variables se considera relevante, a nivel clínico, ya que tienen un elevado impacto y repercusión en la calidad de vida de estos pacientes.

Existe incertidumbre sobre si las diferencias observadas en los tratamientos pudieran deberse a un efecto perjudicial del gel control, esta incertidumbre solo se encuentra aliviada parcialmente por el estudio *AHV-18-A*, donde sí se demostró que el gel utilizado para Oleogel-S10 no era inferior a la vaselina, y por lo tanto detrimental, y se ven igualmente respaldados por los resultados del estudio de "historia natural" y la revisión de literatura. Sin embargo, los resultados del estudio *AHV-18-B* no demostraron la no inferioridad en el criterio principal, y la diferencia del número de días en alcanzar la cicatrización fue muy similar a la magnitud del efecto observado para el criterio de valoración secundario clave del estudio principal (tiempo hasta el primer cierre completo de la EB herida diana según evaluación clínica), lo cual, tal y como se ha mencionado, no elimina del todo la incertidumbre de si los efectos observados con Oleogel-S10 son debidos al tratamiento o a la composición del gel control.

Por otro lado, Oleogel-S10 frente al tratamiento gel control ha demostrado unas tasas más altas de cierre de heridas en todos los tamaños de herida. No hay pruebas de la eficacia en EBDD y EBJ donde no se observó ningún efecto beneficioso del Oleogel-S10, sin embargo, la evidencia es muy limitada debido al bajo número de pacientes incluidos en el EC principal. Se necesitan datos a largo plazo, y un mayor número de pacientes tratados, para saber si los resultados demostrados para la población con EBDR se pueden extrapolar al resto de subtipos mucho más minoritarios.

El perfil de seguridad de Oleogel-S10 es incierto, aunque aceptable, ya que los datos proceden principalmente del EC principal, con datos de soporte de la autorización de Episalvan[®] (mismo principio activo) en el tratamiento de las heridas de espesor parcial debido a una quemadura o por un injerto quirúrgico de piel. Los principales EA observados durante el EC principal fueron complicaciones de las heridas, reacciones en el lugar de la aplicación, infecciones, prurito y reacciones de hipersensibilidad, EA que son compatibles con el propio proceso de la enfermedad. A pesar de que se trata de un gel estéril, se

ha reportado un mayor riesgo de complicaciones en las heridas (aumento del tamaño de la herida, reapertura de la herida y dolor en la herida: 61,5 % con Oleogel-S10 versus 53,5 % en el grupo de gel control placebo) que debe ser convenientemente vigilado. Así mismo, debido a la importancia de sufrir infecciones de la herida y las complicaciones de la misma, en caso de infección se recomienda la interrupción del tratamiento. Debido a que Oleogel-S10 interviene promoviendo la cicatrización de las heridas, será necesario evaluar el potencial proliferativo y carcinogénico del producto a través de distintas acciones de farmacovigilancia, que incluyen un estudio observacional para evaluar la incidencia de cáncer y otros tumores en pacientes tratados con Oleogel-S10. Existe incertidumbre sobre la incidencia de EA en determinados grupos poblacionales (pacientes asiáticos y negros, personas mayores, niños menores de 4 años y no existen datos en niños menores de 6 meses). Aún no se dispone de los datos evaluados del estudio abierto, aunque, según la última fecha de corte, no existe diferencia con respecto al perfil de seguridad evaluado hasta el momento.

No se dispone de datos del beneficio comparado de Oleogel-S10 frente a otras terapias, y los únicos datos comparativos proceden del estudio principal frente al gel control placebo, cuya composición a nivel de formulación no es exactamente igual a la utilizada en Oleogel-S10.

Oleogel-S10 está destinado a pacientes que tienen una gran necesidad médica no cubierta, una esperanza de vida limitada, siendo la mayoría niños y adolescentes que no disponen de ningún otro tratamiento. Oleogel-S10 presenta una eficacia modesta y un perfil de seguridad incierto.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la ONGDEBRA Piel de Mariposa han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características del tratamiento con gel de extracto seco refinado de corteza de abedul (Oleogel-S10).

Características del medicamento objeto de evaluación, extracto seco refinado de corteza de abedul	
Presentación	Gel de aplicación cutánea, que contiene 100 mg de extracto seco de corteza de abedul por cada gramo de gel.
Posología	<p>Debe aplicarse el gel en la superficie de la herida (limpia) con un espesor de aproximadamente 1 mm y cubrirse con un apósito estéril no adhesivo o aplicarse al apósito de forma que el gel esté en contacto directo con la herida. Se debe volver a aplicar el gel en cada cambio de apósito. La superficie total máxima de la herida tratada en los estudios clínicos fue de 5300 cm² con una mediana de superficie total de la herida de 735 cm².</p> <p>Si los síntomas persisten o empeoran después del uso, o si se producen complicaciones en la herida, el estado del paciente debe evaluarse clínicamente en su totalidad antes de continuar el tratamiento, y deberá volverse a evaluar periódicamente a partir de entonces.</p> <p>Al tratarse de un tratamiento local, con exposición sistémica limitada, no se han previsto ajustes de dosis ni consideraciones especiales para pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia renal o hepática.</p>
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas a la EB distrófica y juntural en pacientes de 6 meses o más.
Efectos adversos	<p>Los EA más frecuentes fueron complicaciones en la herida (en el 11,6 % de los pacientes con EB y en el 2,9 % de los pacientes con otras heridas de espesor parcial (HEP)), reacción en el lugar de aplicación (en el 5,8 % de los pacientes con EB), infecciones de la herida (en el 4,0 % de los pacientes con EB), prurito (en el 3,1 % de los pacientes con EB y en el 1,3 % de los pacientes con otras HEP), dolor cutáneo (en el 2,5 % de los pacientes con otras HEP) y reacciones de hipersensibilidad (en el 1,3 % de los pacientes con EB).</p> <p>Los EA observados en la población general fueron similares a los observados en la población pediátrica.</p> <p>Los pacientes con EBD y EBJ pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar CCE. No se puede descartar un aumento de este riesgo asociado al tratamiento. En el caso de que se diagnostique un CCE u otras neoplasias cutáneas, se suspenderá el tratamiento en la zona afectada.</p>
Conveniencia	<p>-El uso del extracto seco de la corteza de abedul es seguro para las personas alérgicas al polen de abedul, ya que estos alérgenos no están presentes en este medicamento.</p> <p>-No se han anticipado efectos sobre la fertilidad humana ya que la exposición sistémica es baja.</p> <p>-No hay datos del uso del extracto seco de la corteza de abedul en mujeres embarazadas, pero no se prevén efectos cuando se administra en</p>

embarazadas en base a los resultados en animales.

-Se desconoce si el extracto seco de la corteza o metabolitos del abedul se excretan en leche materna. No se prevén efectos en niños/lactantes puesto que la exposición sistémica es insignificante, por lo que puede utilizarse a menos que la zona del pecho sea objeto de tratamiento.

Tabla 2. Subtipos de EB en cada brazo del ensayo clínico.

Subtipo	Oleogel-S10 N = 109	Gel control N = 114	Todos los sujetos aleatorizados N = 223
EBDR, n (%)	91 (83,5)	84 (73,7)	175 (78,5)
EBJ, n (%)	11 (10,1)	15 (13,2)	26 (11,7)
EBS, n (%)	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)
Kindler, n (%)	0	0	0

Abreviaturas: EBS: Epidermólisis Bullosa Simple; EBJ: Epidermólisis Bullosa Juntural, EBD: Epidermólisis Bullosa Distrófica, Recesiva (EBDR) o Dominante (EBDD).

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio principal BEB-13.

Variable de eficacia	Oleogel-S10 (Gel con extracto seco refinado de corteza de abedul) N = 109	Gel control N = 114	Valor de p y parámetros estimados
Proporción de pacientes con cierre completo de la herida objetivo a los 45 días de tratamiento, n; (%)	n = 45; 41,3 %	n = 33; 28,9 %	RR = 1,44; IC 95 %: 1,01; 2,05 OR = 1,84; IC 95 %: 1,02; 3,30 Valor de p CMH* = 0,0041 Valor de p CHW = 0,013
Subtipo EBDR (n = 175)	44,0 %	26,2 %	Valor de p = 0,008
Subtipo EBDD (n = 20)	50,0 %	50,0 %	Valor de p = 0,844
Subtipo EBJ (n = 26)	18,2 %	26,7 %	Valor de p = 0,522
Proporción de pacientes con mantenimiento del cierre de la herida objetivo tras 7 días (+2 días) después de la primera confirmación de cierre, n; (%)	n = 19; 17,4 %	n = 10; 8,8 %	RR = 2,03; IC 95 %: 0,99; 4,18 Valor de p = 0,048
Proporción de pacientes que no tuvieron reabertura de la herida tras 45 días de tratamiento, n; (%)	n = 27; 24,8 %	n = 23; 20,2 %	RR = 1,23; IC 95 %: 0,76; 2,01 Valor de p = 0,400
Tiempo medio hasta el cierre completo de la herida, n; (%) Mediana (IC 95 %) ^b	92,0 (50,0; NE)	94,0 (89,0; NE)	Valor p _ξ = 0,302
Proporción de pacientes con cierre completo de la herida objetivo a los 90 días de tratamiento (%) ^b	n = 50; 50,5 %	n = 50; 43,9 %	RR = 1,16 (0,88; 1,52) Valor de p = 0,296
Incidencia de infecciones en la herida objetivo a los 90 días de tratamiento ^{b, c}	n = 1; 0,9 %	n = 5; 4,4 %	RR = 0,44 (0,08; 2,34) Valor de p = 0,326
Cambio medio por mínimos cuadrados en la carga total de la enfermedad a los 90 días de tratamiento medida a través del índice EBDASI Media (IC 95 %) ^b	n = 84 -3,4 (-4,9; -1,8)	n = 85 -2,8 (-4,4; -1,2)	Diferencia por mínimos cuadrados 0,12 (-1,58; 1,83) Valor de p † = 0,887

Cambio desde el estado basal en los niveles de picor/prurito a los 90 días tratamiento

En niños entre 4-13 años según la escala <i>Itch Man Scale</i>			Diferencia entre tratamientos con el test <i>van Elteren</i>
Media (IC 95 %)	- 0,44 (0,9; 0,0)	-1,0 (-1,4, -0,6)	20,58; Valor de p ‡ = 0,182
En >14 años según la escala Leuven <i>Itch Scale</i> , y media (IC 95 %)			
-Frecuencia	-8,1 (-16,5; 0,2)	-10,1 (-19,2; -1,0)	16,98; Valor de p = 0,344
-Duración	-0,9 (-12,8; 11,0)	1,0 (-12,9; 14,9)	16,76; Valor de p = 0,350
-Gravedad			15,80; Valor de p = 0,400
-Consecuencias de los síntomas	-4,9 (-11,5; 1,6)	-10,8 (-22,2; 0,6)	16,58; Valor de p = 0,113
-Angustia	-4,4 (-9,2; 0,4)	-3,5 (-10,3; 3,2)	16,78; Valor de p = 0,116
-Localización de los síntomas	-0,4 (-8,3; 7,4)	-0,3 (-12,4; 11,9)	17,08; Valor de p = 0,916
	-1,5 (-5,8; 2,7)	0,7 (-5,3; 6,6)	

Abreviaturas: EBS: EBS: Epidermólisis Bullosa Simple; EBJ: Epidermólisis Bullosa de la Unión Juntural, EBD: Epidermólisis Bullosa Distrófica, Recessiva (EBDR) o Dominante (EBDD). EBDASI: índice para valoración de la carga de la enfermedad, por sus siglas en inglés, Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index. Sección I (piel: ampollas/erosiones/formación de costras); RR = Riesgo Relativo; OR = Razón de probabilidades, por sus siglas en inglés, Odds Ratio. HR: Cociente del riesgo, por sus siglas en inglés, Hazard Ratio. NE: No Estimado; IC 95 %: Intervalo de Confianza al 95 %; DE: Desviación Estándar. a) Variable primaria; b) Variables secundarias clave corregidas por multiplicidad; c) La incidencia de infección de la herida se evaluó en función de los EA y/o uso de antibióticos tópicos y/o sistémicos (relacionados con la infección de la herida). * Los parámetros OR y RR, se estimaron usando el test Cui-Hung-Wang (CMH), estratificando por subtipo de EB y el tamaño de las heridas. Valor de p determinado según el test Cochran-Mantel-Haenszel, CHW ajustado, usando el método estadístico CMH. § La diferencia de tratamientos en alcanzar el cierre completo de la herida al día 90 se calculó con la prueba del rango logarítmico. † La diferencia de medias ajustadas por mínimos cuadrados, se estimó utilizando un test de la covarianza ANCOVA para medir el cambio medio en cada grupo de tratamiento, con el subtipo EB y el tamaño ajustados con un modelo de efectos fijos, y el índice EBDASI tratado como una co-variable basal. ‡Valor de p calculado con un test de dos colas de Wilcoxon usando la extensión de Van Elteren, estratificado según el subtipo EB y el tamaño de la herida al inicio.

Referencias

1. Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Uitto J. Phenotypic Spectrum of Epidermolysis Bullosa: The Paradigm of Syndromic versus Non-Syndromic Skin Fragility Disorders. *J Invest Dermatol*. 2019. 139(3): 522-527.
2. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014. 70(6): 1103-26.
3. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020. 183(4): 614-627.
4. Pfindner EG, Lucky AW. Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *GeneReviews*. 2006 Updated 2018. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993-2023.
5. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin*. 2010. 28(1):107-14.
6. Soro L, Bartus C, Purcell S. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a review of disease pathogenesis and update on future therapies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015. 8(5):41-6.
7. Orphan maintenance Assessment Report. Filsuvez[®]. Dry extract from birch bark (der 5-10:1), extraction solvent heptane 95 % (w/w). Treatment of epidermolysis bullosa. EU/3/10/845. Sponsor: Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company.
8. Hernandez-Martín A, Aranegui B, Escámez MJ, de Lucas R, Vicente A, Rodríguez-Díaz E, et al. Prevalence of dystrophic epidermolysis bullosa in Spain: a population-based study using the 3-source capture-recapture method. Evidence of a need for improvement in care. *Actas Dermosifiliogr*. 2013.104(10):890-6.
9. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2012. 67(5):904-17.
10. Denyer J, Pillay E, Clapham J. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. *Wounds International*. 2017.
11. Has C, El Hachem M, Bučková H, Fischer P, Friedová M, et Greco C. 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: 2349-2360.
12. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2014. 9:76.
13. Epidermolysis bullosa: diagnosis and treatment. American Academy of Dermatology Association.
14. Scheidt L, Sanabe ME, Diniz MB. Oral Manifestations and Dental Management of Epidermolysis Bullosa Simplex. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2015. 8(3):239-41.
15. Ficha técnica del extracto de la corteza de abedul (Filsuvez[®]) para el tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas a la Epidermolísis Bullosa (EB) distrófica y juntural. Gel. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_es.pdf
16. Orphan Maintenance Assessment Report. Extracto de corteza de abedul Filsuvez[®]) para el tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas a la Epidermolísis Bullosa (EB) distrófica y juntural. EU/3/3845. Sponsor: Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company.
17. European Public Assessment Report (EPAR) Filsuvez[®]. International non-proprietary name: birch bark extract. Procedure No. EMEA/H/C/005035/0000.
18. Kern JS, Schwieger-Briel A, Löwe S, Sumeray M, Davis C, et Martinez AE. Oleogel-S10 Phase 3 study "EASE" for epidermolysis bullosa: study design and rationale. *Trials*. 2019. 20, 350.
19. Kern JS, Sprecher E, Fernandez MF, Schauer F, Bodemer C, Cunningham T, et al. Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study. *Br J Dermatol*. 2023. 188(1): 12-21.
20. EPAR Episalvan[®]. International non-proprietary name: birch bark extract. Procedure No. EMEA/H/C/003938/0000.
21. Public Statement. Episalvan[®]. Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. 15 July 2022 EMA/366849/2022. EMEA/H/C/003938.
22. Morris V, Murphy LM, Rosenberg M, Rosenberg L, Holzer CE 3rd, Meyer WJ 3rd. Itch assessment scale for the pediatric burn survivor. *J Burn Care Res*. 2012. 33(3):419-24.
23. Haest C, Casaer MP, Daems A, De Vos B, Vermeersch E, Morren MA, et al. Measurement of itching: validation of the Leuven Itch Scale. *Burns*. 2011. 37(6):939-50.

24. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10654>.
25. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3380200/fr/filsuvez-extrait-sec-raffine-d-ecorce-de-bouleau.
26. Disponible en: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/876/#english>.
27. Papanikolaou M, Onoufriadi A, Mellerio JE, Nattkemper LA, Yosipovitch G, Steinhoff M, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. *British Journal of Dermatology*. 2012. 184 (5): 816–825.
28. A. Diem, B. Sailer: EBS generalized intermediate. EB Itching and epidermolysis bullosa simplex. EB-Haus Austria. Handbook. 2014.
29. Pânzaru MC, Caba L, Florea L, Braha EE, Gorduza EV. Epidermolysis Bullosa-A Different Genetic Approach in Correlation with Genetic Heterogeneity. *Diagnostics*. 2022. 27;12(6):1325.
30. Sánchez-Jimeno C, Escámez MJ, Ayuso C, Trujillo-Tiebas MJ, et Del Río M. Genetic diagnosis of epidermolysis bullosa: recommendations from an expert Spanish research group. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018.109(2):104-122.
31. Eichstadt S, Barriga M, Ponakala A, Teng C, Nguyen NT, Siprashvili Z, et al. Phase 1/2a clinical trial of gene-corrected autologous cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JCI Insight*. 2019. 4(19):e130554.
32. So JY, Nazaroff J, Iwummadu CV, Harris N, Gorell ES, Fulchand S, et al. Long-term safety and efficacy of gene-corrected autologous keratinocyte grafts for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2022. 17(1):377.
33. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, Di Nunzio F, Di Iorio E, Recchia A, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med*. 2006. 12(12):1397-402.
34. Bauer JW, Koller J, Murauer EM, De Rosa L, Enzo E, Carulli S, et al. Closure of a Large Chronic Wound through Transplantation of Gene-Corrected Epidermal Stem Cells. *J Invest Dermatol*. 2017. 137(3):778-781
35. De Rosa L, Carulli S, Cocchiarella F, Quaglino D, Enzo E, Franchini E, et al. Long-term stability and safety of transgenic cultured epidermal stem cells in gene therapy of junctional epidermolysis bullosa. *Stem Cell Reports*. 2013. 2(1):1-8.
36. Cogan J, Weinstein J, Wang X, Hou Y, Martin S, South AP, Woodley DT, Chen M. Aminoglycosides restore full-length type VII collagen by overcoming premature termination codons: therapeutic implications for dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther*. 2014 Oct;22(10):1741-52.
37. Woodley DT, Cogan J, Hou Y, Lyu C, Marinkovich MP, Keene D, Chen M. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Clin Invest*. 2017. 127(8):3028-3038.
38. Hung JH, Hou PC, Huang FC, Hsu CK. Topical gentamicin ointment induces LAMB3 nonsense mutation readthrough and improves corneal erosions in a patient with junctional epidermolysis bullosa. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021. 49(3):309-312.
39. Hammersen J, Neuner A, Wild F, Schneider H. Attenuation of Severe Generalized Junctional Epidermolysis Bullosa by Systemic Treatment with Gentamicin. *Dermatology*. 2019. 235(4):315-322.
40. Conget P, Rodriguez F, Kramer S, Allers C, Simon V, Palisson F, et al. Replenishment of type VII collagen and re-epithelialization of chronically ulcerated skin after intradermal administration of allogeneic mesenchymal stromal cells in two patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cytotherapy*. 2010. 12(3):429-31.
41. Petrof G, Lwin SM, Martinez-Queipo M, Abdul-Wahab A, Tso S, Mellerio JE, et al. Potential of Systemic Allogeneic Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Children with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol*. 2015. 135(9):2319-2321.
42. Bruckner-Tuderman L. Newer Treatment Modalities in Epidermolysis Bullosa. *Indian Dermatol Online J*. 2019. 10(3):244-250.
43. Larcher F, Del Río M. Innovative therapeutic strategies for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Actas Dermosifiliogr*. 2015. 106(5):376-82. English, Spanish.
44. Welponer T, Prodinge C, Pinon-Hofbauer J, Hintersteiner A, Breitenbach-Koller H, Bauer JW, et al. Clinical Perspectives of Gene-Targeted Therapies for Epidermolysis Bullosa. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021. 11(4):1175-1197.
45. Gostyrński A, Pasmooij AM, Jonkman MF. Successful therapeutic transplantation of revertant skin in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2014. 70(1):98-101.
46. Gostyrński A, Deviaene FC, Pasmooij AM, Pas HH, Jonkman MF. Adhesive stripping to remove epidermis in junctional epidermolysis bullosa for revertant cell therapy. *Br J Dermatol*. 2009.161(2):444-7.



47. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, Steimer M, Kapadia B, Sridhar K, Quesada Sanchez L, Gonzalez F, Van Ligten M, Parry TJ, Chitra S, Kammerman LA, Krishnan S, Marinkovich MP. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med.* 2022 Dec 15;387(24):2211-2219.
48. Package Insert and Clinical Review FDA- VYJUVEK. Non-proprietary name: beremagene geperpavec. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vyjuvek>.
49. Orphan Designation of Genetically modified replication-incompetent herpes simplex virus-1 expressing collagen VII for treatment of epidermolysis bullosa. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2012-public-summary-opinion-orphan-designation-genetically-modified-replication-incompetent-herpes_en.pdf
50. Ramirez F, Rifkin DB. Is losartan the drug for all seasons? *Curr Opin Pharmacol.* 2012. 12(2):223-4.
51. Nyström A, Thriene K, Mittapalli V, Kern JS, Kiritsi D, Dengjel J, et al. Losartan ameliorates dystrophic epidermolysis bullosa and uncovers new disease mechanisms. *EMBO Mol Med.* 2015. 7(9):1211-28.
52. Aikawa E, Fujita R, Kikuchi Y, Kaneda Y, Tamai K. Systemic high-mobility group box 1 administration suppresses skin inflammation by inducing an accumulation of PDGFR α (+) mesenchymal cells from bone marrow. *Sci Rep.* 2015. 5:11008.
53. Tamai K, Yamazaki T, Chino T, Ishii M, Otsuru S, Kikuchi Y, et al. PDGFR alpha-positive cells in bone marrow are mobilized by high mobility group box 1 (HMGB1) to regenerate injured epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011.108:6609-14.
54. Castela E, Tulic MK, Rozières A, Bourrat E, Nicolas JF, Kanitakis J, et al. Epidermolysis bullosa simplex generalized severe induces a T helper 17 response and is improved by apremilast treatment. *Br J Dermatol.* 2019. 180(2):357-364.