

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-458/V1/29052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de beremagén geperpavec (Vyjuvek®) para el tratamiento de heridas en pacientes con epidermólisis bullosa distrófica (EBD) con mutación o mutaciones en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno tipo VII (COL7A1), desde el nacimiento

Fecha de publicación: 29 de mayo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	3
3.- Discusión.....	3
4.- Conclusión	17
5.- Grupo de expertos.....	19
6.- Referencias.....	20

1.- 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 al menos 16 genes que codifican proteínas de anclaje de la unión dermoepidérmica^{1, 2, 3, 4, 5}. Los defectos de estas proteínas conducen a diferentes niveles de escisión dentro de la piel según su ubicación en la dermis, la epidermis y la membrana basal. Generalmente, se producen ampollas en la piel, heridas de espesor parcial, hiperqueratosis, y úlceras, que provocan prurito, dolor, cicatrización, deformidad, pérdida de función e inmovilidad, así como un alto riesgo de complicaciones, como son las infecciones, la anemia severa y el fallo de medro. 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, 6}, la EB se divide en 4 subtipos principales, según el nivel de escisión de la piel, características fenotípicas, modo de herencia, proteína afectada, expresión relativa en la piel, así como gen involucrado y tipo(s) de mutación y 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 sublamina densa o separación dérmica; y d) Epidermólisis Bullosa 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. Además de estos subgrupos clásicos, el consenso amplía la clasificación incluyendo otros trastornos genéticos relacionados con fragilidad cutánea, con un enfoque que combina clínica y datos genéticos.

La EBD tiene 2 variantes, EBD dominante (EBDD) y EBD recesiva (EBDR), que se definen según el modo de herencia ⁷. Ambas formas causan fragilidad y problemas de cicatrización de la piel de moderados a graves. Tanto la EBDD como la EBDR se asocian con mutaciones en el mismo gen *COL7A1*, que codifica la cadena alfa-1 del colágeno tipo VII (también C7). Sin embargo, el tipo de mutación y las consecuencias clínicas son bastante diferentes entre ambos subtipos. Las mutaciones en EBDD son principalmente dominantes y no sinónimas. Esto significa que una sola copia del gen mutado es suficiente para causar la enfermedad. Las mutaciones más comunes afectan a la triple hélice del colágeno VII, específicamente en las secuencias de glicina, lo que provoca un efecto dominante-negativo. Esto significa que la proteína mutante interfiere con la función de la proteína normal, lo que disminuye la estabilidad de las fibrillas de anclaje, pero sin eliminarlas por completo, el colágeno VII se incorpora a las fibrillas pero estas no funcionan de forma eficiente. En EBDR, la herencia es autosómica recesiva, lo que significa que ambos alelos deben estar mutados para que se desarrolle la enfermedad. Las mutaciones son generalmente truncadas (por ejemplo, sin sentido o de modificación del marco de lectura), lo que da lugar a una proteína incompleta o no funcional. En algunos casos, pueden producirse mutaciones que eliminan la síntesis de colágeno VII completamente, lo que lleva a una falta de fibrillas de anclaje.

Por lo tanto, los distintos genotipos tienen consecuencias diferentes en el fenotipo clínico de los pacientes ⁸. La EBDD es más leve, con una afectación cutánea más localizada, a menudo limitada a las manos, los pies, las rodillas y los codos, con ampollas localizadas y cicatrices leves; mientras que los pacientes con EBDR poseen una afectación cutánea más extensa, con ampollas extensas, cicatrices severas y riesgo de carcinoma epidermoide, 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 ⁹. Además, cabe mencionar que el fenotipo de los pacientes con EBD no se limita al epitelio cutáneo. La proteína colágeno VII también está presente en otras localizaciones como los epitelios escamosos estratificados y mucosas, donde forma fibrillas de anclaje de la membrana basal, como son la mucosa oral, el esófago y el tracto digestivo superior, el epitelio corneal y la conjuntiva del ojo, tracto genitourinario y región anal ^{10, 11}. Además, en EBDR generalizada, la esperanza de vida se ve afectada, produciéndose la muerte entre la primera y la cuarta década como resultado de desarrollar CCE metastásico agresivo que surge dentro de áreas de cicatrización repetida en el 80 % de los pacientes ¹².

En toda la Unión Europea (UE), se estima que la EB afecta aproximadamente a no más de 0,6 /10 000 personas, con una estimación de 0,15 /10 000 personas en España ^{13, 14}. En base a las cifras de varias bases de datos (German EB-Network y el Registro Nacional de Estados Unidos, EEUU. de Epidermolysis Bullosa) se ha calculado que aproximadamente el 40 % de todos los pacientes que sufren EB tienen el subtipo EBD ⁹. En España, la prevalencia estimada de este subtipo EBD es de 0,06/ 10 000 ¹⁵. En base a los datos disponibles, se estima que las tasas son similares mundialmente, y no se han sugerido diferencias significativas en función del sexo o la raza en algún subtipo ¹⁶.

A día de hoy, no existe ningún tratamiento curativo para ningún subtipo de EB. Según varias guías de consenso ^{17, 18, 19, 20, 21}, las recomendaciones para el tratamiento de las heridas, son la realización de limpieza de las heridas (con soluciones salinas/ agua, y el uso rutinario de antisépticos de limpieza no está indicado, pero debe valorarse en función de la fase de infección o situación clínica), 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 de la enfermedad considerable para los pacientes, sus cuidadores y sus familias, afectando negativamente la calidad de vida de todos ellos. El medicamento objeto de evaluación en este IPT, consiste en un tratamiento por vía tópica en forma de suspensión con una terapia génica que contiene beremagén geperpavec para el tratamiento de las heridas en pacientes con EBD con mutación o mutaciones en el gen *COL7A1*, desde el nacimiento. En junio del año 2022 fue autorizado el extracto seco refinado de corteza de abedul (también denominado Oleogel-S10) en forma de gel para el tratamiento de las heridas de espesor parcial asociadas a la EB hereditaria, subtipos EBD y EBJ ²². Ver la Tabla 1 sobre comparador relevante de beremagén geperpavec. De reciente autorización por la FDA en abril de 2025, y sin autorización por la EMA, es otra terapia génica, prademagén zamikeracel que consiste en láminas de células autólogas del propio paciente modificadas genéticamente para el tratamiento de heridas en pacientes adultos y pediátricos con EBD ²³.

Además de para el tratamiento de las heridas, los pacientes con EB requieren tratamiento sintomático para sus complicaciones cutáneas: dolor, prurito e infecciones. Para el tratamiento de las infecciones de las heridas se usan 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 graves 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, minerales y batidos nutricionales, así como procedimientos quirúrgicos como dilatación esofágica e inserción de gastrostomía ²⁴.

2.- Datos sobre la autorización

En base al **Reglamento (CE) N° 726/2004**, la Comisión Europea, con fecha 23 de abril de 2025 ha adoptado una Decisión para la autorización completa de beremagén geperpavec para el tratamiento de heridas en pacientes con epidermólisis bullosa distrófica (EBD) con mutación o mutaciones en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno tipo VII (*COL7A1*), desde el nacimiento, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la **Ficha Técnica (FT)** y el **Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR)** de beremagén geperpavec, publicados en la web de la **Agencia Europea de Medicamentos (EMA)** ^{16, 25}.

Beremagén geperpavec fue designado medicamento huérfano, y mantuvo la designación en el momento de la autorización ¹⁴. Además, es un medicamento que ha sido desarrollado bajo el programa de desarrollo PRIME (PRiority MEDicines) ²⁶.

3.- Discusión

Beremagén geperpavec es una terapia génica basada en un vector viral del herpes simple tipo 1 (VHS-1) modificado y deficiente para la replicación, que codifica para el gen *COL7A1*. Tras la aplicación cutánea en las heridas, beremagén geperpavec puede transducir tanto queratinocitos como fibroblastos. El vector viral no se integra, lo cual conlleva en teoría menor riesgo de mutagénesis, sin embargo, sí se inicia la transcripción del *COL7A1* humano codificado y posteriormente la expresión de la proteína colágeno VII en la célula madura formando fibrillas de anclaje que logran mantener la integridad de la piel. Como consecuencia de su no integración, y debido al recambio fisiológico continuo (división celular) de las células epidérmicas transfectadas, se produce una disminución progresiva de la expresión del transgén a lo largo del tiempo. Por ello, el efecto es temporal y se requieren

aplicaciones semanales, con el objetivo de mantener una expresión adecuada y sostenida del transgén en las células epidérmicas. Además, puede haber reapertura de heridas que pueden requerir una re-aplicación del tratamiento. El vector viral ha sido diseñado para actuar localmente en la piel (hasta el cierre de la herida), no para establecer una latencia neuronal, en consonancia con la ausencia de reactivaciones tipo herpes observada en los pacientes tratados, ya que sólo en una muestra se observó exposición sistémica en sangre y orina. El formato de este medicamento es en forma de suspensión, y se añaden gotículas en un patrón de rejillas, con separación aproximada de 1 cm.

La eficacia y seguridad de beremagén geperpavec en pacientes a partir de un año de edad o más, con EBD con mutación o mutaciones en el gen *COL7A1* se evaluó principalmente en el ensayo clínico (EC) de fase III, *B-VEC-003* (*GEM-3*), un estudio multicéntrico, doble ciego, intra-paciente, aleatorizado y controlado con placebo ²⁷, seguido de un período de extensión abierto a largo plazo (*B-VEC-EX02*) ²⁸. Como parte del desarrollo clínico se han tratado en total 58 pacientes: 9 en la fase I/II previa, 31 en el fase III (5 procedían de la fase I/II), y 23 en el período de extensión. El estudio de fase III está compuesto por un período de selección, un período de tratamiento de 26 semanas (~6 meses) y un período de seguimiento a largo plazo de 30 días tras la fecha de finalización del tratamiento. Después del período de seguimiento de la fase III los pacientes podían acceder al estudio de extensión abierto a largo plazo durante un período máximo de 112 semanas. En el dossier de autorización ¹⁶ se menciona que se dispone de datos de vida real de 423 pacientes tratados con beremagén geperpavec (fecha de corte de datos Noviembre 2024), sin embargo, no existe una publicación del tipo estudio observacional o de práctica clínica fuera de ensayo que haya sido revisada por pares. Se dispone de una guía de práctica clínica con algunas consideraciones prácticas para el tratamiento ²⁹. Estos datos se consideran de soporte porque tanto el período de extensión como los datos de vida real son no controlados y los datos de seguimiento de ambos estudios son inferiores o cercanos a un año, por lo que no se dispone aún de datos robustos de durabilidad a largo plazo.

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 que puedan utilizarse como orientación principal del desarrollo de medicamentos y generar recomendaciones sobre la metodología, variables clínicas, y poblaciones.

Si tenemos en cuenta el diseño del estudio, en lo que se refiere a los criterios de inclusión se consideran apropiados para aceptar la población como representativa de pacientes con EB. Las heridas podían presentar un tamaño que variaba de 2,3 cm² a más de 50 cm², sin un límite especificado. Podían incluir pacientes a partir de los 6 meses con EBDD o EBDR (los pacientes fueron genotipados antes de su inclusión). La antigüedad de las heridas seleccionada debía ser al menos 3 semanas antes de la selección (estar abiertas al menos durante ese tiempo mínimo). Las pacientes no debían entrar en el EC si estaban embarazadas, y se exigió en cualquier caso un control anticonceptivo adecuado durante el tratamiento. Los pacientes no podían tener CCE, o estar en tratamiento con quimioterapia o inmunoterapia, tampoco podían ser seleccionados si habían recibido un injerto de piel o participado en un EC en los últimos 3 meses.

La población en la que se llevó a cabo el análisis principal de eficacia fue por Intención de tratar (ITT, del inglés, *Intention To Treat*). Las variables de estudio del EC se consideran adecuadas. La variable principal fue el cierre completo de la herida definida como la diferencia en la proporción de heridas con cierre completo (100 %) de la herida a las 24 semanas (~ 6 meses) confirmada en dos visitas de estudio consecutivas con un intervalo de 2 semanas, evaluada a las semanas 22 y 24 o a las semanas 24 y 26, entre las heridas tratadas con beremagén geperpavec y las tratadas con placebo en gel (el placebo en gel consistió en un excipiente mezclado con un suero isotónico sin el tratamiento activo). Como variable secundaria clave, se estableció el cierre de la herida evaluado en las semanas 8 y 10 o en las dos semanas 10 y 12 entre las heridas tratadas con beremagén geperpavec y las tratadas con placebo en gel. La cicatrización completa de la herida se definió como el cierre del 100 % de la zona lesional exacta seleccionada al inicio, especificada como reepitelización de la piel sin supuración, evaluada en dos visitas



consecutivas con un intervalo de dos semanas. Otros criterios de valoración secundarios incluyeron el cambio en la puntuación del dolor en la herida principal, asociado a los cambios de apósitos en la semana 22 y 24, medida mediante la Escala Visual Analógica (EVA) en pacientes a partir de 6 años de edad, y para menores de 6 años, la escala *Face Legs Activity Cry and Consolability-Revised* (FLACC-R), escala de dolor basada en el comportamiento. Además, se analizó el cambio en la escala global de la calidad de vida EQ-5D-5L y también en *Skindex-29 Questionnaire*. Estas variables se consideran relevantes porque la cicatrización de las heridas no siempre refleja completamente la mejora real en la vida diaria del paciente (movilidad, sueño, autonomía, impacto psicológico o dolor). No obstante, cambios en estas variables son difíciles de interpretar, ya que, al cambiar el apósito, la reducción del dolor o la mejora en la calidad de vida podrían deberse a una mejor cicatrización en las heridas tratadas con beremagén geperpavec, o a otros factores que influyen en el dolor al cambiar el apósito. Es por ello que resultados en estas variables se consideran de soporte porque como hubo varias heridas tratadas con beremagén geperpavec o control en el mismo paciente, la calidad de vida refleja el efecto global de todas ellas. Son variables que sirven para analizar si la mejoría en cicatrización se traduce en beneficios percibidos por el paciente pero el efecto no se puede atribuir directamente a beremagén geperpavec. Otras variables de interés hubieran sido la duración de la cicatrización medida como tiempo hasta el cierre completo de la herida o tiempo hasta la reapertura, para medir la estabilidad de la cicatrización, reducción del tamaño de la herida, y la reducción de infecciones cutáneas ya que las infecciones son una complicación frecuente de estos pacientes; así como la carga de tratamiento medido por el tiempo dedicado a curas y el número de cambios de vendajes y apósitos diarios. Otro posible criterio de valoración secundario que hubiera podido respaldar un beneficio del tratamiento sería la mejora del prurito, pero las complicaciones por herida o prurito se recopilaron como parte de los resultados de seguridad.

Los pacientes podían recibir medicamentos o tratamientos tópicos concomitantes necesarios para el tratamiento de soporte en heridas no diana y podían recibir suplementos herbales o dietéticos. Además, el protocolo permitió la prescripción de tacrolimus, clobetasol o becaplermina, aunque no se aplicó ninguno durante el estudio; y por lo tanto, no tuvieron ningún impacto en el efecto observado.

La aleatorización se hizo a nivel de heridas, no de pacientes, es decir se compararon dos heridas de cada paciente similares en tamaño y localización anatómica, así como aspecto, que iban a ser tratadas con beremagén geperpavec o placebo. El tamaño de las heridas primarias tratadas con beremagén geperpavec osciló entre 2 y 57 cm², con un 74 % de heridas < 20 cm² y un 19 % entre 20 y < 40 cm². El tamaño de las heridas tratadas con placebo en gel osciló entre 2 y 52 cm², con un 71 % de heridas < 20 cm² y un 26 % entre 20 y < 40 cm², por lo que mayormente el tamaño de las heridas en ambos brazos estaba equilibrado. Además del par de heridas primarias, el investigador seleccionó heridas secundarias en cada sujeto para recibir beremagén geperpavec de forma abierta hasta una dosis máxima semanal, pero estas heridas no formaron parte del análisis principal. La herida secundaria de mayor tamaño tratada fue ≥ 130 cm². Todos los pacientes tenían mutación confirmada *COL7A1*. En el estudio participaron 31 pacientes (20 varones y 11 mujeres), incluidos 30 pacientes con EBDR y un sujeto con EBDD. El genotipo de los pacientes en base al mecanismo de acción de beremagén geperpavec en principio no tendría que tener ningún efecto diferenciador, si bien es cierto que la población EBDD está infrarrepresentada, por lo que aunque se reconoce la rareza de la enfermedad, y las dificultades en reclutar un número suficiente de este subtipo de EBD, la evidencia que se ha demostrado en estos pacientes es escasa. Aunque el estudio tuvo un criterio de inclusión amplio en cuanto a edad, en el EC no participaron pacientes menores de un año ni mayores de 44 años (edades mínima y máxima de los pacientes que participaron). La edad media de los pacientes fue de 17,2 años (de 1 año a 44 años), incluido el 61 % de los pacientes pediátricos (n = 19, de 1 a < 17 años) y el 9,7 % de los pacientes menores de 3 años. Por lo tanto, los datos en población adulta (> 18 años) son más reducidos, aunque fue esperable teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad y curso de la misma, con un efecto acusado en la esperanza de vida. De los 19 pacientes pediátricos, 8 eran niñas (42 %). El 64 % de los pacientes eran blancos; el 19 % eran asiáticos y el resto eran indios americanos o nativos de Alaska. Todos los EC se llevaron a cabo en EE.UU., por lo que la población europea y en particular la

española no se encuentran representadas, sin embargo, no se espera que desde un punto de vista biológico haya diferencias sustanciales, ya que la enfermedad no depende de factores étnicos o ambientales específicos de un país y el mecanismo de acción del medicamento es local. En el dossier de autorización no se indica si los pacientes fueron analizados en función de la clasificación Fitzpatrick de tipo de piel. También hubiera sido de interés considerar el cambio estacional, ya que el curso de la enfermedad y la gravedad de la EB pueden variar según la temporada anual.

La dosis semanal máxima total se definió en función de la categoría de edad y tamaño de herida. Los pacientes de ≥ 6 meses a < 3 años recibieron $1,6 \times 10^9$ Unidades Formadoras de Placas (UFP)/semana, los pacientes de ≥ 3 años a < 6 años recibieron $2,4 \times 10^9$ UFP/semana y los pacientes de ≥ 6 años recibieron $3,2 \times 10^9$ UFP/semana. Los ensayos clínicos usaron el tamaño de la herida para determinar la dosis máxima recomendada. Hay datos limitados sobre la relación dosis-respuesta en heridas grandes ($> 40 \text{ cm}^2$), por lo que la FT incluye una tabla indicando la dosis según el tamaño de la herida. La pauta posológica se simplificó aún más en el estudio de extensión abierto.

Se considera que los resultados de eficacia son consistentes. En la población ITT, el número de heridas primarias cicatrizadas fue de 20,9 (67,4 %) para el grupo tratado con beremagén geperpavec frente a 6,7 (21,6 %) para el grupo tratado con placebo a las 26 semanas de tratamiento. Se observó una diferencia de efecto significativa entre las heridas tratadas con beremagén geperpavec y no tratadas en la población ITT, con una diferencia del 45,8 % (IC del 95 %: 24; 68); valor de $p = 0,0019$. Se considera que el cierre de la herida mantenido, con diferencias de al menos 40 % durante al menos 2 semanas es un efecto clínicamente relevante. Los análisis de sensibilidad realizados fueron consistentes, se observó un porcentaje de diferencia en el cierre en comparación con placebo del 41,9 %, valor de $p = 0,002$ en la población de datos observados y una diferencia del 45,9 %, valor de $p = 0,007$ en la población de datos imputados. Se observó una diferencia similar en el cierre de heridas entre beremagén y placebo en otros momentos durante los 6 meses. Muchas heridas cerraron en ambos momentos, es decir, en las semanas 8/10 y en las semanas 22/24. En lo que respecta a la variable secundaria clave, la cicatrización completa a los 3 meses se dio en el 21,9 (71 %) de las heridas tratadas con beremagén geperpavec frente al 6,1 (20 %) de las heridas tratadas con placebo; mostrando unas diferencias absolutas del 51 % (IC del 95 %: 29; 73); valor de $p < 0,001$. Aunque no se ha demostrado directamente, el cierre de las heridas además podría significar menos necesidad de apósitos, menor dolor relacionado con las heridas y menor riesgo de infección. Se presentaron análisis de subgrupos por edad, sexo y raza, sin observarse diferencias estadísticamente significativas. Todos los subgrupos mostraron tasas de respuesta favorables a beremagén geperpavec en la variable principal.

La durabilidad se evaluó considerando la proporción de heridas que cumplieron la definición de cicatrización a los 3 y 6 meses (cumplieron simultáneamente tanto el criterio de valoración principal como el criterio de valoración secundario clave). Utilizando esta estricta definición, en la población ITT, el 49,7 % de las heridas tratadas con beremagén geperpavec presentaron curación completa mantenida tanto a los 3 como a los 6 meses. Este resultado contrasta con una tasa del 7,1 % observada en el grupo placebo (valor de $p = 0,002$). También hay que mencionar que un 36,8 % de las heridas se mantuvieron cerradas durante la fase de extensión. El resto, se reabrieron durante algún punto temporal del seguimiento, y que se tuvieron que tratar otra vez con beremagén geperpavec ²⁸.

Con respecto a las variables secundarias, en la intensidad del dolor, se observó una disminución estadísticamente significativa del mismo en las semanas 22 pero no en las 24 y 26. El solicitante también presentó los resultados en las variables de calidad de vida (EQ-5D-DL) y la proporción de pacientes donde se observaron mejoras o no se observaron cambios con respecto a los pacientes que empeoraron desde el estado basal fue mayor en múltiples dominios como la ansiedad/depresión, movilidad, dolor/disconformidad, autocuidado, excepto en actividades de la vida diaria, donde el mayor porcentaje fue el de los pacientes donde no se observaron diferencias con respecto a la visita inicial. Por otro lado, en el cuestionario *Skindex-29* se observó una reducción modesta en múltiples dominios (síntomas, funcionalidad y emociones) sin ser estadísticamente significativa con respecto a los datos al inicio.

Entre las limitaciones del estudio pivotal se puede mencionar un pequeño tamaño muestral y la transferencia de algunos pacientes del estudio de fase I/II al estudio pivotal. El solicitante realizó un análisis de sensibilidad excluyendo del análisis de fase III a 5 pacientes que habían participado en el estudio de fase I/II. A pesar de excluir los datos de estos pacientes, el análisis principal sigue siendo altamente significativo. Por otro lado, con respecto a los pacientes que continuaron en el estudio de extensión abierto, la proporción de heridas primarias con cierre completo fue similar a la observada en el estudio pivotal, sugiriendo cierre persistente. De 24 pacientes, 19 fueron evaluables; 5 no completaron seguimiento por razones logísticas. La tasa de respondedores osciló entre 61,1 % y 89,5 %, comparable con la fase III. Además, hubo heridas secundarias de mayor tamaño que mostraron una cicatrización sustancial durante el estudio de extensión. Estos cambios no siempre correlacionaron con cambios en la calidad de vida, donde se observaron resultados positivos en TSQM-9, una escala específica que mide la afectación de la piel relacionada con la calidad de vida y resultados variables en EQ-5D-DL y *Skindex*-29.

En esta línea, considerando la exposición acumulada al tratamiento en todo el programa clínico, en el dossier se distingue entre pacientes "rollover" (que ya venían del estudio pivotal previo y continuaron con el de extensión) y "naïve" (que empezaron más tarde): los pacientes "rollover" presentaron una mediana de exposición de 642 días (~21 meses) y hasta de 794 días (>2 años), mientras que los naïve estuvieron expuestos una mediana de 344 días (~11 meses) de mediana. En conjunto, un 62 % de los pacientes superó 1 año de tratamiento. El número de dosis recibidas osciló entre 1 y 107, con una mediana de 72,5 dosis en los pacientes "rollover", y entre 3 y 73, con una mediana de 36,0 dosis en los pacientes naïve. No obstante, no se dispone de los datos absolutos del número de exposiciones que hubo por herida (y sus correspondientes medias, medianas y rangos).

Cabe mencionar que, la indicación permitía el tratamiento de niños desde el nacimiento, incluso sin datos en esta población. La eficacia en menores de 1 año se ha respaldado por la extrapolación llevada a cabo en base a varios factores, entre los que se encuentran: el mecanismo de acción (el medicamento se aplica en heridas abiertas, y se considera poco probable que las posibles diferencias en la permeabilidad cutánea relacionadas con la edad afecten al potencial de absorción sistémica del producto), las manifestaciones clínicas similares desde el nacimiento hasta ≥ 6 meses en pacientes con la misma mutación genética y el defecto patofisiológico; así como los datos de eficacia y seguridad de dos bebés en el estudio de extensión (6 y 7 meses); y los datos de evidencia del mundo real en bebés de 10 a 315 días tratados en EE. UU. y la UE. y fotografías que muestran el cierre efectivo y oportuno de heridas ($n = 10$). No obstante, persiste la necesidad médica de obtener más datos en neonatos y lactantes, esta necesidad es más relevante en el caso de las heridas que se forman en el útero o que están presentes desde el nacimiento ya que tienden a cronificarse y debilitarse, lo que refuerza el interés de una intervención precoz ³⁰. Esto, junto con la garantía de un diagnóstico preciso, contribuirá al beneficio en los pacientes más jóvenes. En base a esto y aunque se acordó la extrapolación desde el nacimiento, la EMA impuso un estudio post-autorización para recopilar datos de eficacia y seguridad de manera consistente y asegurar la participación de un número específico de niños menores de 1 año, de manera que se puedan evaluar variables de seguridad, errores de medicación y exposición. En los datos combinados del estudio de extensión, acceso temprano en la UE. y datos de vida real, se trataron 423 pacientes. Estos datos pueden utilizarse para dirigir la selección de variables en el estudio post-autorización, variables relacionadas con las heridas en lactantes menores de 6 meses como: ubicación y tamaño de las heridas, porcentaje de superficie corporal de heridas a tratar, peso y talla y alcance de hitos de desarrollo de psicomotricidad gruesa.

Con respecto al tratamiento de pacientes en función del genotipo, solo se trató un paciente con un genotipo EBDD, este genotipo tiende a ser más leve que los pacientes con el genotipo recesivo. No obstante, la estimación del efecto en estos pacientes es altamente incierta. Por lo que, en un futuro, el tratamiento demás pacientes con este genotipo dominante permitirá confirmar o refutar la consistencia del efecto observado en EBDD.

Con respecto a la inmunogenicidad, se detectaron anticuerpos contra el VHS-1 y C7 en un subgrupo de pacientes tras el tratamiento; sin embargo, su presencia no se asoció con ninguna diferencia observable en la eficacia del tratamiento ni con ningún evento adverso (EA) específico. El 64 % de los pacientes evaluados (14/22) tenían anticuerpos anti-VHS-1 positivos al inicio del estudio. Seis de los 8 pacientes seronegativos anti-VHS-1 experimentaron seroconversión en la semana 26 después del tratamiento con beremagén geperpavec. Se detectaron anticuerpos frente a C7 en el 72 % (13/18) de los pacientes tratados con beremagén geperpavec durante un máximo de 26 semanas. No se observó inmunidad neutralizante en la exposición inicial o repetida a beremagén geperpavec. Se desconoce el impacto de la seroconversión en el mantenimiento del efecto del tratamiento, ya que no se dispone de datos después de 26 semanas.

Se realizará un seguimiento adicional de los EA inmunitarios como parte de la práctica rutinaria de farmacovigilancia y, si se notifica alguno, se podrían recolectar muestras de sangre para detectar anticuerpos contra el VHS-1 y C7, si es posible, ya que se piensa que no siempre se podrán realizar.

En lo que respecta al perfil de seguridad, la base de datos global está constituida por los datos de pacientes tratados durante el estudio pivotal, junto con los del período de extensión lo cual representa un total de 43 pacientes. Cuando los pacientes reingresaron en el estudio fue muy debatido si una nueva herida era considerada un nuevo paciente. En el estudio de extensión, la mitad de los pacientes fueron naïve y la otra mitad reingresaron, y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Por otro lado, el medicamento se considera que es bien tolerado, ya que se reportaron pocos EA y en cualquier caso relacionados con la forma de aplicación tópica. Del EC pivotal, 18 pacientes (58 %) notificaron al menos un EA. Los EA más frecuentes fueron escalofríos (9,7 %) y prurito, eritema, erupción cutánea, tos y rinorrea (9,7 %). También se notificó el CCE en tres pacientes en zonas de la piel que no habían recibido el tratamiento. El CCE es uno de los mayores riesgos de esta enfermedad, ya que es la principal causa de muerte en pacientes adultos dónde la aparición de CCE puede acortar su esperanza de vida. Teniendo en cuenta la naturaleza crónica de la enfermedad, y el tratamiento a largo plazo recomendado con beremagén geperpavec, el control de la aparición de CCE, y otros eventos de malignidad de la piel (como CCE u otros) es clínicamente importante. El solicitante justificó que era difícil estudiar el potencial mutagénico de beremagén geperpavec en un estudio observacional y se le instó a hacerlo a través de estudios de farmacovigilancia. Además, en FT se indica que no deberá de aplicarse el tratamiento si existe sospecha o confirmación de diagnóstico de CCE. Además, se recomienda una vigilancia dermatológica y circuitos de actuación apropiados (biopsia/derivación). La mayoría de EA fueron de leves a moderados, pero se reportaron 5 EA graves en 3 pacientes, ninguno considerado relacionado con beremagén geperpavec o placebo por los investigadores. No se produjo ningún EA que provocara la interrupción o suspensión del tratamiento, ni hubo muertes durante el estudio. De los EA notificados en el estudio pivotal, 5 (11,6 %) fueron reportados como relacionados con el tratamiento, como una reacción adversa al medicamento (RAM). La base de datos de seguridad es pequeña y no se dispone de datos de seguridad en niños < de 1 año o adultos > 44 años salvo los disponibles de la vida real. El diseño intraindividual limitó la evaluación de los EA sistémicos, ya que todos los pacientes habían recibido tanto beremagén geperpavec como placebo, no obstante, hubo pruebas mínimas de exposición sistémica a los vectores tras la aplicación cutánea. Durante el período de extensión y el tratamiento en vida real, con 423 pacientes expuestos, no se observaron otros EA o señales de seguridad relevantes. Esto es importante, porque es indicativo de que el tratamiento continuado y repetido no genera problemas adicionales de seguridad y tolerancia. No obstante, estos datos no estuvieron controlados y se consideran de soporte. Además, durante el estudio de extensión, algunos pacientes interrumpieron el tratamiento principalmente por razones comerciales y de acceso al medicamento por lo que los datos procedentes de dichos períodos requieren ser contextualizados oportunamente. El perfil de seguridad a largo plazo será evaluado en el estudio post-autorización no intervencionista multinacional, que incluirá un período de selección de dos años y un seguimiento de 5 años, e incluirá pacientes particularmente jóvenes con variables de seguridad a largo plazo.

El estudio pivotal se realizó en un entorno hospitalario y no se dispone de datos sobre posibles riesgos, como infecciones o errores de medicación, derivados del uso domiciliario. En cuanto a su uso en el domicilio, se llevaron a cabo varios estudios de uso de factores humanos (del inglés, *Human Factors Usability Study*), estudios para analizar cómo las personas realmente usan un medicamento o su dispositivo asociado, para asegurarse de que pueda usarse correctamente y de forma segura en la vida real. El primer estudio de factores humanos (*PRO-HF-01*) no demostró que el medicamento pudiera administrarse de forma segura por el propio paciente o su cuidador. Posteriormente, un segundo estudio (*PRO-HF-02*) confirmó que sí es posible la administración y eliminación segura en casa, tanto por un profesional sanitario como por una persona no sanitaria (paciente o cuidador), siempre que el medicamento haya sido previamente preparado y mezclado en un entorno farmacéutico bajo condiciones controladas. En este sentido, esto se ve respaldado y sustentado por datos de la práctica real ya que, hasta noviembre de 2024, no se detectaron señales de seguridad adicionales en los 423 pacientes tratados, de los cuales 408 recibieron el tratamiento domiciliario. Por lo que, para un uso adecuado del tratamiento a nivel domiciliario, en FT se detalla explícitamente que para la administración por personal no sanitario (cuidador/paciente), es necesario llevar a cabo un cuidadoso manejo de los posibles riesgos de errores de medicación, exposición accidental y seguridad en domicilio. En el dossier de autorización se destacan las medidas adicionales de minimización de riesgos (entre las que se encuentran guías informativas para profesionales de la salud y pacientes/cuidadores, vídeos de preparación/administración, kit de demostración), y en cualquier caso el medicamento debe estar preparado en un entorno farmacéutico donde se trabaje con las medidas de protección individuales indicadas.

Conviene recordar además que, según la FT, las heridas deben limpiarse cuidadosamente antes de la administración cutánea con un producto que no contenga un agente virucida. Y además, antes de la aplicación de beremagén geperpavec se deben eliminar los medicamentos y las pomadas de la zona lesional y limpiar la herida antes de la administración para garantizar que no se reduzca la actividad de beremagén geperpavec. Es importante, por lo tanto, mantener un balance apropiado que permita no inactivar el vector viral y mantener una estrategia antimicrobiana/antiséptica adecuada en las heridas de EB, ya que esto podría tener un impacto directo en la efectividad real y seguridad del tratamiento.

Por último, cabe mencionar que se ha publicado un caso clínico ³¹ donde se utilizó una dosis doble de beremagén geperpavec. Se trató de un paciente con EBD que había reportado mejora significativa con el tratamiento previamente con una dosis de 1,6 ml mensualmente ($3,2 \times 10^9$ UFP), pero sufrió un prurito intenso debido a una urticaria aguda causada por una reacción adversa de un antibiótico y como consecuencia, se hizo muchas heridas y ampollas. Debido a la gravedad de las heridas, algunas de ellas no estaban respondiendo suficientemente al esquema estándar, y los médicos decidieron incrementar la cantidad aplicada por área de lesión (uso *off-label*) con el objetivo de mejorar la cicatrización (3,2 ml, $6,4 \times 10^9$ UFP mensualmente). La hipótesis fue que una mayor cantidad del vector viral que transporta el gen *COL7A1* pudiera incrementar la producción de colágeno VII en la piel, lo que potencialmente favorecería un cierre más rápido o más completo de las heridas crónicas. En este caso clínico, el aumento de dosis se asoció con una mejoría en la cicatrización de algunas lesiones, lo que sugiere que esta estrategia podría ser útil en situaciones de respuesta limitada, aunque todavía no es una práctica estándar y requiere estudios más amplios para confirmar su seguridad y eficacia.

Dada la gravedad de este trastorno y las limitadas opciones de tratamiento, existe una clara necesidad de terapias centradas preferiblemente en la causa subyacente de la enfermedad, que podrían administrarse de forma mínimamente invasiva. Se han probado autoinjertos de queratinocitos o fibroblastos modificados genéticamente en casos de EBJ y EBD ^{32, 33, 34, 35}. También se investiga 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 antiinflamatorio y cicatrizante de las células mesenquimales del propio paciente ^{40, 41, 42, 43, 44}. La terapia génica "natural" con células revertidas "sin intervención humana", lo que en los

pacientes se denomina mosaicismo de reversión, 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.

Hasta el momento el principal manejo de la EB se ha basado únicamente en el tratamiento sintomático y consiste en tratamientos de prevención de las heridas y de las ampollas con apósitos, vendajes, o material de cura adecuados (protección de áreas traumatizadas e 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. 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 ^{47, 48}, el péptido derivado de HMGB1 ^{49, 50}, y apremilast ⁵¹. Y también se están probando anti-inflamatorios vía tópica, como la diacereína, ubidecarenona, sirolimus, timosin beta-4, y cannabinoides. 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).

A día de hoy, el único tratamiento que estaba autorizado disponible para estos pacientes en esta indicación era el gel del extracto seco de la corteza de abedul (Oleogel-S10)²², que fue autorizado en junio de 2022 para el tratamiento tópico de las heridas de espesor parcial asociadas a la EBD y EBJ en pacientes de 6 meses o mayores. La eficacia del tratamiento fue evaluada a través del EC de fase III, aleatorizado, multicéntrico (y multinacional, con representación de 26 países diferentes), doble ciego y controlado en adultos y niños, *BEB-13*, *EASE* ⁵². Los pacientes incluidos en este EC se considera que fueron representativos de la práctica clínica, aunque los subtipos EBDD y EBJ no estuvieron suficientemente representados debido al bajo número de pacientes incluidos (223 pacientes), de los cuales se han notificado que 175 pacientes presentaban subtipo EBDR, 20 pacientes EBDD y 25 EBJ. En este sentido, cabe mencionar que para pacientes con EBJ, beremagén geperpavec no dispone de autorización, por lo que el extracto seco de la corteza de abedul sería el único medicamento autorizado. Los resultados de eficacia demostrados en el EC con Oleogel-S10 fueron 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 en un período de 45 días de tratamiento, en pacientes con EB hereditaria (EBD, EBJ) que además se beneficiaban 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 en un período de 45 días frente al 28,9 % de los pacientes que lo alcanzaron con el gel control de manera estadísticamente significativa (valor de $p = 0,013$). El análisis de sensibilidad para la variable principal, teniendo en cuenta la cicatrización sostenida de la herida objetivo a los 7 días tras la primera cicatrización, dio como resultado que un 17,4 % de los pacientes logró un cierre confirmado de la herida en el grupo Oleogel-S10 frente al 8,8 % de los pacientes que lo alcanzó en el grupo control, de forma estadísticamente significativa pero cercano al umbral de significación (valor de $p = 0,048$). 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 un período de 45 días fue de 1,15 cm², pero no fue estadísticamente significativa. Los resultados en las variables secundarias fueron limitados, no se pudo demostrar un efecto en el tiempo hasta el cierre completo de la herida o la proporción de pacientes 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 pacientes tratados con Oleogel-S10 que redujo el número de vendajes diarios fue mayor que en los pacientes que recibieron el tratamiento control. También se llevaron a cabo análisis *post-hoc* sobre los resultados del estudio *EASE*

⁵³ sobre la reducción del cambio de apósitos, con resultados favorables a Oleogel-S10. Sin embargo, se trata de un análisis *post-hoc* sobre una variable secundaria no clave y sin ajustar por multiplicidad, por lo que la validez confirmatoria es limitada y estos resultados deben interpretarse con cautela. Persiste la duda de si el beneficio observado con Oleogel-S10 puede verse enmascarado por un posible efecto beneficioso del gel control debido a su composición, ya que los datos disponibles no permitieron descartarlo completamente. Los principales EA observados durante el EC de fase III 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 reportó 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), riesgo que deberá ser convenientemente evaluado con más datos. Los investigadores declararon que no se debieron a efectos negativos del tratamiento. Estos resultados podían haber reflejado los cambios normales de las heridas en la epidermólisis bullosa (que mejoran, empeoran o se reabren) y el hecho de que el estudio obligaba a notificar cualquier cambio. Por otro lado, 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. Como Oleogel-S10 interviene promoviendo la cicatrización de las heridas, se ha considerado necesaria la evaluación del potencial proliferativo y carcinogénico del producto a través de distintas acciones de farmacovigilancia, lo cual incluye un estudio observacional para evaluar la incidencia de cáncer y otros tumores en pacientes tratados con Oleogel-S10. Se desconoce si los resultados en la población con EBDR se pueden extrapolar al resto de subtipos con EBDD y EBJ mucho más minoritarios, si bien se dispone de evidencia complementaria adicional en la práctica clínica real ^{54, 55, 56} de varios casos clínicos y estudios observacionales de pacientes tratados con Oleogel-S10 donde se ha demostrado el efecto y tolerabilidad de Oleogel-S10 en estos subtipos. Adicionalmente, se dispone de resultados del periodo en fase abierta de 24 meses del estudio *EASE* ⁵⁷, que aporta evidencia complementaria a largo plazo sobre el uso continuado de Oleogel-S10, mostrando una reducción sostenida de la carga de heridas, con una diferencia estadísticamente significativa en las escalas BSAP y el EBDASI entre el inicio de la fase de extensión abierta y el final del ensayo, con un perfil de seguridad favorable, sin identificarse nuevas señales de seguridad.

Prademagén zamikeracel ²³, otro tratamiento de terapia génica, fue autorizado por la FDA en abril de 2025 (sin autorización por la EMA) para el tratamiento de heridas en pacientes adultos y pediátricos con EBDR. Se suministra en láminas celulares de queratinocitos monodosis de 41,25 cm² (5,5 cm x 7,5 cm) cada una, compuestas por células viables del propio paciente, modificadas genéticamente, que contienen copias funcionales del gen *COL7A1*, que expresa la proteína colágeno VII. Se suministran hasta 12 láminas celulares que expresan colágeno VII por cada sesión quirúrgica. La eficacia de prademagén zamikeracel se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado intrapaciente (*VIITAL* ⁵⁸). El estudio comparó la aplicación de prademagén zamikeracel con el tratamiento estándar (apósito estándar) en pacientes con heridas asociadas con EBDR. Para la inclusión, los pacientes debían tener al menos un par de heridas compatibles, grandes (al menos una herida ≥ 20 cm² para el tratamiento y al menos una herida ≥ 20 cm² para el control) y crónicas (abiertas durante ≥ 6 meses) asociadas con EBDR. Es importante señalar que este medicamento solo se probó, evaluó y autorizó para pacientes EBDR, por lo que el resto de genotipos quedan excluidos por indicación. Se excluyó a los pacientes con CCE actual o previo en el sitio de tratamiento. Se incluyeron 86 heridas de 11 pacientes, que fueron tratadas en una ratio 1:1. Las características demográficas de la población fueron las siguientes: la edad media fue de 23 años (rango: 6 a 40 años), incluyendo 2 pacientes pediátricos (de 6 y 16 años), 7 pacientes (64 %) eran mujeres, 10 pacientes (91 %) eran blancos, 1 paciente (9 %) era de raza desconocida y 2 pacientes (18 %) eran hispanos o latinos. Las heridas evaluadas en el estudio al inicio del estudio habían estado abiertas durante una mediana de 5 años (rango: 0,5 a 21 años). No se dispone de este dato para beremagén geperpavec, para poder comparar la cronicidad de las heridas tratadas con ambos tipos de medicamentos. Las medidas de resultado de eficacia coprimaria fueron 1) proporción de pares de heridas aleatorizados con al menos 50 % de curación en el mes 6 con confirmación de curación de la herida dos semanas

después, según lo evaluado usando fotografía digital de referencia por el investigador, y 2) reducción del dolor según lo evaluado por las diferencias medias en las puntuaciones de dolor informadas por el paciente usando la escala *Wong-Baker FACES* entre pares de heridas aleatorizados en el mes 6. En la primera variable coprimaria el número de heridas donde hubo respuesta fue de 35 (81 %) frente a 7 (16 %) entre el brazo tratado con prademagén zamikeracel frente a placebo, respectivamente, con un valor de *p* para la diferencia de $< 0,0001$. Y en la segunda, con respecto a la reducción media del dolor (desviación estándar, DE) fueron de -3,07 (3,19) y de -0,90 (2,73), respectivamente, con un valor de *p* de 0,0002. Las medidas de resultado secundarias fueron la proporción de pares de heridas aleatorizadas con curación completa de la herida, definido como reepitelización sin drenaje o erosión y presencia de solo costras menores desde el inicio en el mes 3 y en el mes 6 con confirmación de curación de la herida dos semanas después. Los resultados de eficacia en estas variables fueron positivos para 6 (14 %) heridas del brazo de prademagén zamikeracel frente a 0 (0 %) heridas del brazo control, respectivamente en el mes 3 con un valor de *p* de 0,0316; y para 7 (16 %) heridas del brazo de prademagén zamikeracel frente a 0 (0 %) heridas del brazo control, respectivamente en el mes 6 con un valor de *p* de 0,0160. En lo que se refiere a la inmunogenicidad, en el estudio *VIITAL* el estudio de anticuerpos anti-colágeno VII que se llevó a cabo al inicio y en los meses 3 y 6, de los pacientes biopsiados, ninguno mostró complejos inmunes de colágeno VII. En el estudio de fase I/II⁵⁹ sí se detectaron anticuerpos que desaparecieron en su mayoría al año. No obstante, en cualquiera de los casos, el tamaño muestral analizado fue pequeño como para extraer conclusiones. Los datos de seguridad descritos reflejan la exposición de 11 pacientes con prademagén zamikeracel, que recibieron un número mediano de láminas de 6 (rango: 3–6), y el tiempo total de seguimiento/exposición fue de 6 meses. Los EA más frecuentes (≥ 5 % de los pacientes) fueron dolor relacionado con el procedimiento ($n = 3$; 27 %) y prurito (picor) ($n = 1$; 9 %).

No hay evidencia comparativa directa de beremagén geperpavec frente a otras alternativas de tratamiento y tampoco se dispone de comparaciones indirectas formales robustas publicadas. Se dispone de una revisión sistemática con metaanálisis⁶⁰ donde se revisaron 23 estudios clínicos que evaluaban tratamientos tópicos para EB, incluyendo Oleogel-S10, diacereína 1 %, alantoína, apósitos especiales, calcipotriol, terapias celulares y beremagén geperpavec. El meta-análisis de 5 ensayos con 458 heridas mostró que los tratamientos tópicos redujeron significativamente el tiempo de curación de las lesiones, con una reducción promedio de aproximadamente 6 días, aunque no se observaron efectos consistentes sobre el dolor ni sobre otros síntomas como prurito o infección. Los autores destacan que la evidencia es heterogénea y de baja certeza, y que no existen comparaciones directas entre tratamientos, por lo que se necesitan ensayos más grandes y consistentes para establecer cuál es la opción más efectiva.

Una comparación naïve no está exenta de sesgos y resultados sin ajustar, pero permiten tener una síntesis de la evidencia comparada. Dado que se trata de comparaciones naïve basadas en resultados de estudios independientes, sin ajuste por posibles factores de confusión o diferencias entre poblaciones, los resultados deben interpretarse de forma exploratoria y no permiten establecer conclusiones definitivas sobre la eficacia comparativa entre tratamientos. El estudio *EASE* con Oleogel-S10 incluyó un total de 223 pacientes, principalmente pacientes de raza blanca, con una mediana de 12 años, siendo la mayor parte de la población incluida con genotipo EBDR y una población no suficientemente representada de pacientes con EBDD y EBJ. La herida objetivo a tratar tenía un área de 10-50 cm² y una antigüedad previa a la aleatorización comprendida de entre 21 días y menos de 9 meses. El estudio *GEM-3* de beremagén geperpavec, una terapia génica *in vivo*, incluyó un total de 31 pacientes, principalmente pacientes de raza blanca, con una media de 17,2 años, siendo la mayor parte de la población incluida con genotipo EBDR y un paciente con EBDD. El tamaño de las heridas primarias tratadas con beremagén geperpavec osciló entre 2 y 57 cm², con un 74 % de heridas < 20 cm², y las heridas habían estado abiertas al menos ≥ 3 semanas. El estudio *VIITAL* con prademagén zamikeracel, una terapia génica *ex vivo* incluyó un total de 11 pacientes con 86 heridas, de raza blanca, con una media de edad de 23 años, y de genotipo EBDR. El tamaño de las heridas tenía que ser superior a 20 cm² y haber permanecido abiertas durante ≥ 6 meses antes de la incorporación

al EC, al inicio del estudio habían estado abiertas durante una mediana de 5 años. En lo que se refiere a los resultados obtenidos, con Oleogel-S10, 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 de forma estadísticamente significativa, aunque con incertidumbre sobre la durabilidad del efecto. En la variable secundaria clave, la proporción de pacientes con primer cierre completo de la herida objetivo a los 90 días fue de 50,5 % frente al 43,9 %, sin resultar en cambios estadísticamente significativos. Los resultados en otras variables secundarias se consideran de soporte. 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, pero no fue estadísticamente significativa, además no se pudo demostrar el efecto en mantenimiento de la cicatrización u otras variables. Con beremagén geperpavec, el porcentaje de pacientes con heridas completamente cicatrizadas fue del 67,4 % para el grupo tratado con beremagén geperpavec frente a 21,6 % para el grupo tratado con placebo a las 26 semanas (6 meses) de tratamiento de forma estadísticamente significativa. En la variable secundaria clave de curación completa de la herida a los 3 meses, definido como el cierre completo de la herida en las semanas 8 y 10 o en las semanas 10 y 12, se observó una mejoría en la cicatrización de las heridas a los 3 meses, con un 70,6 % de las heridas tratadas con beremagén geperpavec completamente curadas frente a un 19,7 % de las heridas tratadas con placebo de forma estadísticamente significativa. Además, en lo que respecta a la durabilidad de la respuesta, definida como el cierre completo de la herida en dos respuestas consecutivas el 49,7 % de las heridas tratadas con beremagén geperpavec cicatrizó completamente y de forma sostenida a los 3 meses en comparación con solo el 7,1 % de las heridas tratadas con placebo de forma estadísticamente significativa. Por último, con prademagén zamikeracel la proporción de pares de heridas aleatorizados con al menos 50 % de curación en el mes 6 con confirmación de curación de la herida dos semanas después fue del 81 % frente al 16 % entre el brazo tratado con prademagén zamikeracel frente a placebo, respectivamente, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Otras variables secundarias donde se observaron diferencias estadísticamente significativas fueron la proporción de pares de heridas con cierre completo a los 3 meses y a los 6 meses, con porcentajes del 14 % frente al 0 % y del 16 % al 90 % entre las heridas tratadas con prademagén zamikeracel frente a las heridas tratadas con placebo, respectivamente.

Teniendo esto en cuenta, los resultados de ambas terapias génicas dirigidas a la causa subyacente de la enfermedad resultaron ser clínica y estadísticamente relevantes en sus EC pivotaes frente a placebo. Con Oleogel-S10 los resultados fueron muy modestos y de relevancia clínica limitada. No es posible establecer comparaciones entre las terapias génicas y Oleogel-S10 dado que se trata de terapias distintas, con diferencias relevantes en lo que respecta a diseño, el control utilizado, las variables de eficacia utilizadas, el tamaño y tipo de heridas, así como el procedimiento terapéutico y/o mecanismo de acción. No obstante, la única terapia génica autorizada en UE es beremagén geperpavec, con sus EC habiendo sido evaluados a nivel europeo por la EMA, y con las garantías posteriores de eficacia post-comercialización y farmacovigilancia. Esto tiene una serie de consideraciones adicionales que no se pueden obviar, y por todo ello, aunque prademagén zamikeracel podría ser un tratamiento en algunos pacientes con unas características determinadas, la opción preferente es beremagén geperpavec en el tratamiento de pacientes con EBD. Prademagén zamikeracel requiere que las heridas sean grandes (> 20 cm²), limitación que no se incluyó como tal en el EC de beremagén geperpavec, donde la mayor parte de los pacientes tratados presentaban un tamaño de herida pequeño (< 20 cm²). En cuanto a la cronicidad de las heridas, en el caso de beremagén geperpavec no se exigía una cronicidad prolongada (heridas abiertas ≥ 3 semanas), el objetivo fue homogeneizar pacientes y que fuesen comparables, y en el caso de prademagén zamikeracel, los pacientes incluidos en el EC fueron pacientes con heridas crónicas no cicatrizantes (mediana de 5 años), ya que el tratamiento al ser un injerto celular permanente, estas heridas se constituyen como las principales candidatas para lograr la integración del injerto. Esta población con heridas grandes y crónicas no cicatrizantes sería la que potencialmente podría ser candidata y tendría que estar justificado, respaldado y motivado su uso en el caso de los pacientes que no pudieran ser tratados con beremagén geperpavec para poder ser utilizado este tratamiento en condiciones especiales. Prademagén zamikeracel se trata de una terapia génica *ex vivo*, que funciona como un injerto de piel



corregido, se aplica como láminas de queratinocitos y se evita manipular el área durante varios días; siendo su uso en hospital o centro especializado y bajo un procedimiento quirúrgico en condiciones estériles por personal especializado.

En el caso de pacientes con EBJ, la única terapia de la que se dispone de evidencia en la forma de EC es Oleogel-S10, aunque su efecto sea modesto y no haya evidencia del mantenimiento de la cicatrización. Por otro lado, por el momento, el tratamiento con las terapias génicas está específicamente pensado para el tratamiento de pacientes con mutación *COL7A1*, gen que no está mutado en los pacientes con EBJ, en estos pacientes, los genes mayormente mutados son *LAMA3*, *LAMB3* y *LAMBC2*, por lo que estos pacientes no serían candidatos a recibir un tratamiento de terapia génica. En el caso del estudio de beremagén geperpavec, no se incluyeron suficientes pacientes de ambos genotipos de EBD, solo se dispuso de un paciente incluido en el EC de beremagén geperpavec del genotipo EBDD. No obstante, esta limitación se encuentra en consonancia con la frecuencia de pacientes que se suelen encontrar en vida real. Como el efecto esperable en pacientes de mayor riesgo, gravedad y carga de enfermedad es en los de la población EBDR, *a priori* estos resultados podrían extrapolarse a pacientes con genotipo EBDD. El tratamiento con terapia génica presenta los siguientes riesgos potenciales a largo plazo que, aunque no se han observado en el EC con beremagén geperpavec podrían darse tras la aplicación repetida de la terapia: respuesta inmune a vectores, transmisión de agentes infecciosos y oncogénesis a largo plazo.

Tanto Oleogel-S10 como beremagén geperpavec requieren de aplicaciones repetidas o terapias de mantenimiento, ya que la regeneración de la piel no es permanente. No obstante, existen diferencias relevantes en su uso. En particular, Oleogel-S10 requiere de aplicaciones diarias o cada 3-4 días sin hospitalización y la aplicación puede ser por el propio paciente o cuidador; beremagén geperpavec se aplica una vez por semana hasta el cierre de la herida; y es un tratamiento en forma de gel tópico que se puede aplicar por el paciente o cuidador en domicilio tras formación y medidas de seguridad. Además, beremagén geperpavec requiere un manejo cuidadoso de almacenamiento (refrigeración estricta) y aplicación (técnica aséptica y medidas de bioseguridad durante la preparación y aplicación por riesgo de contaminación viral o bacteriana). La dosificación de beremagén geperpavec no se basa en una cantidad máxima fija para todo el cuerpo, sino en la edad del paciente y el tamaño de cada herida, con una dosis máxima por herida, ya que el tratamiento se aplica de forma tópica y directa sobre ellas. En una misma sesión se pueden tratar varias heridas, pero podría existir un límite práctico y organizativo por la cantidad total de producto que puede prepararse y aplicarse, por lo que cuando hay muchas heridas o son extensas, el equipo médico deberá de llevar a cabo una priorización (como por ejemplo en base a la gravedad, tamaño cronicidad, dolor, riesgo de infección o condicionamiento de la movilidad) y tratar el resto de heridas en sesiones posteriores (normalmente semanales), sin que eso implique dejarlas sin atención, ya que los pacientes deberían poder continuar con los cuidados estándar de curas, control de infección y protección de la piel hasta que puedan incluirse en el ciclo de tratamiento. En estos casos, estas otras heridas y lesiones, podrían ser candidatas a recibir el tratamiento simultáneo con Oleogel-S10.

Tabla 1. Comparador de beremagén geperpavec.

Nombre	Extracto seco refinado de corteza de abedul (Oleogel-S10) ²²	Beremagén Geperpavec ²⁵
Presentación	Gel de aplicación cutánea, que contiene 100 mg de extracto seco de corteza de abedul por cada gramo de gel.	Beremagén geperpavec está formado por 5×10^9 UFP/ml en suspensión y gel para preparación de gel.
Posología y administración	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	Beremagén geperpavec se aplica por vía cutánea en las heridas una vez a la semana en gotículas con un patrón de forma similar a una rejilla, con una separación aproximada de 1 cm. Puede que no sea



	<p>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>	<p>posible tratar todas las heridas en cada visita de tratamiento.</p> <p>La dosis semanal máxima total recomendada para niños desde el nacimiento hasta los 3 años de edad es de 1 ml (2 × 10⁹ UFP). La dosis semanal máxima total recomendada para niños mayores de 3 años, adolescentes y adultos es de 2 ml (4 × 10⁹ UFP).</p> <p>Beremagén geperpavec debe aplicarse en las heridas hasta que se cierren antes de seleccionar nuevas heridas que tratar. Se debe dar prioridad al tratamiento semanal de las heridas tratadas previamente si se vuelven a abrir. Si no hay heridas, no debe administrarse.</p> <p>Se dispone de una tabla que ofrece una referencia sobre la dosis por tamaño aproximado de la herida en niños, adolescentes y adultos.</p> <p>Si se omite una dosis, beremagén geperpavec se debe administrar lo antes posible y, a continuación, reanudarse la administración semanal</p>
<p>Indicación aprobada en FT o no</p>	<p>Tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas a la EBD y EBJ en pacientes de 6 meses o más.</p>	<p>Tratamiento de las heridas en pacientes con EBD con mutación o mutaciones en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno tipo VII (<i>COL7A1</i>), desde el nacimiento.</p>
<p>Características diferenciales</p>	<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. 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 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.</p>	<p>-No se dispone de datos sobre el uso de beremagén geperpavec en mujeres embarazadas. No se recomienda su uso durante el embarazo. Se desconoce si beremagén geperpavec se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir o evitar el tratamiento con tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Se desconoce el efecto de beremagén geperpavec en la fertilidad.</p> <p>-No es necesario ajustar la dosis en pacientes de ≥ 65 años de edad.</p> <p>Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente (OMG). Durante la preparación, la administración y la eliminación, se deben tomar las precauciones adecuadas. Se debe utilizar un equipo de protección individual (p. ej., guantes, mascarilla y protección ocular) al manipularlo. Las mujeres embarazadas no deben preparar ni administrarlo y deben evitar el contacto directo con las heridas tratadas o los apósitos de las heridas tratadas.</p> <p>-Antes de su uso cutáneo, la suspensión y el gel deben descongelarse y la suspensión debe mezclarse con el gel en un entorno farmacéutico. Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, el periodo de validez después de la mezcla, la administración, las medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental, la logística y la eliminación de beremagén geperpavec.</p> <p>-Un profesional sanitario debe aplicar ya sea en un entorno profesional sanitario (por ejemplo, una clínica) o en el entorno doméstico. Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes formados o cuidadores también pueden aplicar baremagen</p>

		<p>geperpavec. Las heridas deben limpiarse cuidadosamente antes de la administración cutánea con un producto que no contenga un agente virucida. Se deben eliminar los medicamentos y las pomadas de la zona lesional y limpiar la herida antes de la administración para garantizar que no se reduce su actividad.</p> <ul style="list-style-type: none">-No debe aplicarse a heridas con un diagnóstico confirmado o sospechoso de CCE.-Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.
--	--	---

4.- Conclusión

Beremagén geperpavec supone el primer medicamento de terapia génica que ha sido autorizado para el tratamiento de las heridas en pacientes con EBD con mutación o mutaciones en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno tipo VII (*COL7A1*), desde el nacimiento, en base a los resultados de eficacia y seguridad evaluados principalmente en el EC de fase III, *B-VEC-03 (GEM-3)* (n = 31), un estudio multicéntrico, doble ciego, intra-paciente, aleatorizado y controlado con placebo, seguido de un período de extensión abierto a largo plazo (*B-VEC-EX02*) (n = 19).

El tamaño de las heridas primarias tratadas con beremagén geperpavec osciló entre 2 y 57 cm², con un 74 % de heridas <20 cm² y un 19 % entre 20 y <40 cm². La edad media de los pacientes fue de 17,2 años (de 1 año a 44 años), incluido el 61 % de los pacientes pediátricos (n = 19, de 1 a <17 años) y el 9,7 % de los pacientes menores de 3 años. Es un tratamiento que ha resultado mostrar un beneficio estadísticamente y clínicamente relevante, en particular, en la variable principal, el porcentaje de heridas completamente cicatrizadas (durante al menos 2 semanas) fue del 67,4 % para el grupo tratado con beremagén geperpavec frente a 21,6 % para el grupo tratado con placebo (comparador no activo) a las 26 semanas (6 meses) de tratamiento (valor de p = 0,0019). Esto fue sustentado por análisis de sensibilidad. En lo que respecta a la variable secundaria clave, la cicatrización completa a los 3 meses se dio en el 70,6 % de las heridas tratadas con beremagén geperpavec frente al 20 % de las heridas tratadas con placebo; mostrando unas diferencias absolutas del 51 % (IC del 95 %: 29; 73); valor de p < 0,001. Además, el 49,7 % de las heridas tratadas con beremagén geperpavec presentó curación completa mantenida tanto a los 3 como a los 6 meses. Este resultado contrasta con una tasa del 7,1 % observado en el brazo placebo, demostrando el beneficio en el mantenimiento de la cicatrización a los 3 y a los 6 meses. En otras variables secundarias como la intensidad del dolor, o calidad de vida medida con EQ-5D-DL se observaron mejoras, aunque el grado de evidencia disponible en estas variables es bajo, por lo que los datos se consideran de soporte. Los resultados observados en la fase III estuvieron en consonancia con lo observado en los pacientes estudiados durante la fase de extensión. La tasa de respuesta en los pacientes de la fase de extensión osciló entre el 61,1 % y el 89,5 %.

Las principales limitaciones e incertidumbres de este estudio son el pequeño tamaño muestral, así como el efecto esperable en vida real en pacientes con genotipo EBDD, ya que solo se incluyó un paciente de este genotipo, y suele tratarse de pacientes con un fenotipo y gravedad de la enfermedad más leve. Por otro lado, aunque el estudio tuvo un criterio de inclusión amplio en cuanto a edad, no hubo pacientes menores de un año ni mayores de 44 años. La eficacia en niños menores de 1 año está respaldada por la extrapolación llevada a cabo en base a varios factores. Se complementará con un estudio post-autorización que ha requerido la EMA.

En términos de seguridad, se han reportado pocos EA, en su mayoría de gravedad leve o moderada y en todo caso relacionados con la aplicación tópica. En el EC pivotal, 18 pacientes (58 %) notificaron al menos un EA. Los EA más frecuentes fueron escalofríos (9,7 %) y prurito, eritema, erupción cutánea, tos y rinorrea (9,7 %). El CCE es uno de los principales riesgos de estos pacientes, y aunque se notificaron 3 casos de CCE, estos fueron en zonas de la piel donde no se había recibido el tratamiento. Se ha solicitado al Titular de Autorización (TAC) que continúe con un seguimiento adicional de la seguridad a largo plazo del medicamento. No obstante, dicho seguimiento no está específicamente orientado al desarrollo de CEE. Se espera que el perfil de seguridad pueda ampliarse con los datos del estudio post-autorización.

Hasta el momento, el manejo de la enfermedad ha sido principalmente sintomático basado en vendajes y apósitos para la protección de heridas y ampollas, así como el uso de otros medicamentos para paliar otras manifestaciones de la enfermedad (sin indicación expresa), como la inflamación, la fibrosis, el dolor y el prurito. Beremagén geperpavec es el único tratamiento de terapia génica autorizado en la UE que ha demostrado eficacia. El gel del extracto seco de la corteza de abedul, Oleogel-S10, el otro medicamento autorizado, hasta el momento ha demostrado beneficios modestos en comparación con el placebo, con un tamaño de efecto reducido, y rodeado de

incertidumbres, sin demostrar el mantenimiento de la cicatrización. No obstante, aunque beremagén geperpavec es una terapia génica de uso tópico que aborda una de las principales manifestaciones de la enfermedad como son las heridas y ampollas en la piel, no aborda otros aspectos de la misma, por lo que no se considera un tratamiento curativo sistémico y esto ha de tenerse en cuenta a la hora de pautar el tratamiento de la enfermedad y llevar un control y manejo adecuado de los pacientes más allá de las manifestaciones cutáneas. Existen ciertas incertidumbres sobre el mantenimiento del efecto a largo plazo ya que se considera una enfermedad crónica, se desconoce bien lo que ocurre tras el retratamiento de las heridas, y las consecuencias de una exposición prolongada al medicamento. Se tiene constancia de que hay al menos una cohorte de pacientes donde se ha aplicado el tratamiento a largo plazo pero no se dispone de los datos publicados. El estudio pivotal se realizó en un entorno hospitalario y no se dispone de suficientes datos sobre posibles riesgos, como infecciones o errores de medicación derivados del uso en vida real. Para la administración domiciliar por personal no sanitario, es necesario recibir formación adecuada, como viene recogido en la FT y de acuerdo con las medidas de minimización de riesgos acordadas para la preparación del medicamento en un entorno farmacéutico.

Dado que existe una dosificación máxima semanal por herida, en algunos casos podría ser necesario llevar a cabo una priorización de heridas candidatas al tratamiento con beremagén geperpavec que deberá de llevarse a cabo de manera alineada con el material educativo y teniendo en cuenta las recomendaciones y consideraciones llevadas a cabo por parte del médico prescriptor. En estos casos, estas otras heridas y lesiones, podrían ser candidatas a recibir un tratamiento simultáneo con Oleogel-S10.

No se dispone de comparaciones directas ni indirectas frente a otros medicamentos, pero teniendo en cuenta toda la información disponible, beremagén geperpavec se considera el tratamiento preferente frente a Oleogel-S10 para el tratamiento de heridas en pacientes con EBD con mutación o mutaciones en el gen *COL7A1*. Su beneficio y efecto clínicos se han demostrado en particular en pacientes con EBDR. Se mantienen incertidumbres importantes en cuanto a su efectividad y seguridad a largo plazo en condiciones reales, así como a su uso en pacientes con EBDD (n=1). Por otro lado, aunque no es objeto de indicación de beremagén geperpavec, conviene aclarar que en pacientes con el genotipo EBJ, el único tratamiento autorizado y por lo tanto, opción de tratamiento es Oleogel-S10, aunque en estos pacientes persisten las incertidumbres y modesto efecto del tratamiento observado con Oleogel-S10 en los pacientes con EBD.

5.- 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, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la ONG DEBRA Piel de Mariposa, la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- 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. 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.
3. 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.
4. Sánchez-Jimeno C, Escámez MJ, Ayuso C, Trujillo-Tiebas MJ, Del Río M; en representación de la Cátedra de la Fundación Jiménez Díaz de Medicina Regenerativa y Bioingeniería Tisular, DEBRA-España y de otros profesionales sanitarios. Genetic diagnosis of epidermolysis bullosa: recommendations from an expert Spanish research group. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018 Mar;109(2):104-122. English, Spanish.
5. Pânzaru MC, Caba L, Florea L, Braha EE, Gorduza EV. Epidermolysis Bullosa-A Different Genetic Approach in Correlation with Genetic Heterogeneity. *Diagnostics (Basel)*. 2022 May 27;12(6):1325.
6. Pfindner EG, Lucky AW. Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *GeneReviews*. 2006 Updated 2018. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993-2023.
7. 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 Mar;139(3):522-527.
8. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin*. 2010. 28(1):107-14.
9. Danescu S, Negrutiu M, Has C. Treatment of Epidermolysis Bullosa and Future Directions: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024 Aug;14(8):2059-2075.
10. Mellerio JE, Pillay EI, Sollesta K, Thiel KE, Zimmerman G, McGrath JA, Martinez AE, Jeffs E. Milestone events in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: findings of the PEBLES study. *Clin Exp Dermatol*. 2025 May 23;50(6):1125-1131.
11. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Sep 24;6(1):78.
12. 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.
13. 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.
14. Orphan maintenance Assessment Report. Vyjuvek®. Genetically modified replication-incompetent herpes simplex virus-1 expressing collagen VII. Treatment of epidermolysis bullosa. EU/3/18/2012. Sponsor: Krystal Biotech Netherlands B.V.
15. 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.
16. European Public Assessment Report e geperpavec (Vyjuvek®). Procedure No. EMEA/H/C/006330/0000. 27 February 2025. EMA/98574/2025. Committee for Advanced Therapies (CAT). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
17. 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.
18. Denyer J, Pillay E, Clapham J. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. *Wounds International*. 2017.
19. 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.
20. 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.



21. Epidermolysis bullosa: diagnosis and treatment. American Academy of Dermatology Association.
22. Ficha técnica de extracto seco de corteza de abedul (Filsuvez®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_es.pdf.
23. Ficha técnica de prademagén zamikeracel (Zevaskyn®). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/186511/download?attachment>.
24. 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.
25. Ficha técnica de beremagén geperpavec (Vyjuvek®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/vyjuvek-epar-product-information_es.pdf.
26. Información disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyjuvek>.
27. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeny G, et al. Trial of e Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2211-2219.
28. Marinkovich MP, Paller AS, Guide SV, Gonzalez ME, Lucky AW, Bağcı IS, et al. Long-Term Safety and Tolerability of Beremagene Geperpavec-svdt (B-VEC) in an Open-Label Extension Study of Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Am J Clin Dermatol*. 2025 Jul;26(4):623-635.
29. Paller AS, Guide SV, Ayala D, Gonzalez ME, Lucky AW, Bagci IS, et al. Marinkovich MP. Practical considerations relevant to treatment with the gene therapy beremagene geperpavec-svdt for dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatolog Treat*. 2024 Dec;35(1):2350232.
30. Karakioulaki M, Eyerich K, Has C. Beremagene geperpavec (B-VEC) for infantile dystrophic epidermolysis bullosa: Benefit of early intervention. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025 Sep 2.
31. Yamada MM, Siegel LH. Off-Label Use of Double-Dose Beremagene Geperpavec (B-VEC) in the Treatment of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: A Promising Clinical Case. *Pediatr Dermatol*. 2026 Jan-Feb;43(1):222-223.
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. Gostyński A, Pasmooij AM, Jonkman MF. Successful therapeutic transplantation of revertant skin in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2014. 70(1):98-101.
46. Gostynski 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. Ramirez F, Rifkin DB. Is losartan the drug for all seasons? *Curr Opin Pharmacol*. 2012. 12(2):223-4.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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 Jan 23;188(1):12-21.
53. Bruckner AL, Murrell D, Lee LW, Sprecher E, Kiritsi D, Maher L, Löwe S, Donovan M, Kern JS; EASE investigators. Reduction in Dressing Change Burden in Patients With Epidermolysis Bullosa-Impact of Oleogel-S10. *J Dermatol*. 2025 Sep;52(9):1447-1451.
54. Collins A, Myers EM, Derrick KM, Glick SA. Real-world case series: Birch triterpenes gel efficacy in 2 patients with junctional epidermolysis bullosa. *JAAD Case Rep*. 2025 Apr 4;61:146-149.
55. Davidovic, M., Gewert, S. and Has, C. 2026. Real-World Experience With Oleogel-S10 for Wounds in Epidermolysis Bullosa. *JEADV Clinical Practice*, 2026. 5: 184-187.
56. Torres Pradilla M, Álvarez E, Novoa M, Lozano I, Trujillo M. Oleogel-S10 in Dystrophic Epidermolysis Bullosa: A Case Series Evaluating the Impact on Wound Burden Over Two Years. *Adv Ther*. 2024 Feb;41(2):867-877. Erratum in: *Adv Ther*. 2025 Feb;42(2):1290.
57. Murrell DF, Bodemer C, Bruckner AL, Cunningham T, Davis C, Fernández MF, et al. Long-term safety and efficacy of Oleogel-S10 (birch bark extract) in epidermolysis bullosa: 24-month results from the phase III EASE study. *Br J Dermatol*. 2025 May 19;192(6):1007-1017.
58. Tang JY, Marinkovich MP, Wiss K, McCarthy D, Truesdale A, Chiou AS, et al. Prademagene zamikeracel for recessive dystrophic epidermolysis bullosa wounds (VIITAL): a two-centre, randomised, open-label, inpatient-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2025 Jul 12;406(10499):163-173.
59. 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.
60. Pabón-Carrasco M, Caceres-Matos R, Roche-Campos M, Hurtado-Guapo MA, Ortiz-Romero M, Gordillo-Fernández LM, et al. Management of Skin Lesions in Patients with Epidermolysis Bullosa by Topical Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2024 Jan 19;12(2):261.

