

Filsuvez[®] gel (Oleogel-S10) para epidermólisis bullosa

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de
Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)
para el Régimen de Acceso de Excepción a
Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°11

Fecha de realización: 1 de Noviembre de 2022

Fecha de última actualización: 1 de Noviembre 2022



Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de Oleogel-S10 (Filsuvez®) para el tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas con epidermólisis bullosa en personas a partir de los 6 meses de edad, se basa en un estudio clínico con resultados aún no publicados con control de pares. Este estudio demostraría que en personas sin complicaciones, el Oleogel-S10 sumado al cuidado estándar aumentaría la proporción de personas con cierre completo de la herida en personas con epidermólisis bullosa distrófica de herencia recesiva frente a placebo al corto plazo. No se observarían beneficios en personas con epidermólisis bullosa de la unión o con distrófica de herencia dominante, como tampoco para otros desenlaces. Los eventos adversos reportados más comunes fueron las complicaciones de heridas, reacciones en el lugar de aplicación, infecciones de heridas, prurito y reacciones de hipersensibilidad.

La agencia regulatoria de los Estados Unidos todavía no ha autorizado su comercialización; mientras que la agencia europea la ha autorizado recientemente, junto con la designación de medicamento huérfano, para el tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas con epidermólisis bullosa distrófica y de la unión en personas a partir de los 6 meses de edad.

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que mencionen la tecnología en la indicación evaluada. No se hallaron evaluaciones económicas publicadas, como tampoco precios de adquisición de referencia en el Mundo.

GRUPO DE TRABAJO

Autor: Donato Manuel

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

La epidermólisis bullosa o ampollosa es un grupo heterogéneo de enfermedades mecanoampollosas genéticas autosómicas, dominantes o recesivas, caracterizadas por diversos grados de fragilidad de la piel y las mucosas causada por mutaciones que afectan las proteínas estructurales de la piel.¹

Se han descrito cuatro tipos principales de epidermólisis bullosa, según el nivel estructural de división del tejido en la piel: epidermólisis bullosa simple, de la unión, distrófica y de Kindler. La gravedad de la enfermedad está determinada por el nivel de ampollas y el tipo de mutación y es muy variable entre los subtipos. La epidermólisis bullosa simple es autosómica dominante de separación intraepidérmica, con ampollas con trauma leve que curan sin dejar cicatriz y suele presentarse al nacer o en la primera infancia y de curso crónico, pero la formación de ampollas tiende a disminuir con la edad. La de la unión es autosómica recesiva de separación intra-lamina lucida, es la variante más grave, con muerte prematura en la infancia debido a la desnutrición o infecciones, y se caracteriza por ampollas y erosiones generalizadas con tejido de granulación que no cicatriza; asociado con uñas ausentes, dientes displásicos, lesiones orales y estenosis pilórica. La distrófica es autosómica recesiva y dominante de separación de láminas sub-basales y suele comenzar al nacer, con ampollas generalizadas que curan con cicatrices extensas que traen un riesgo de presentar secuelas graves y con muerte en la edad adulta temprana por las complicaciones. Finalmente, la Kindler es autosómica recesiva de separación a nivel de los queratinocitos basales o de lámina sub-basal, con ampollas inducidas por traumatismos leves que pueden disminuir con la edad.^{1,2}

El manejo de los pacientes con epidermólisis bullosa es principalmente de apoyo e incluye el cuidado de heridas y la prevención y tratamiento de complicaciones (control del dolor, nutrición, cuidado de lesiones extra-cutáneas, etc.) involucrando a un equipo multidisciplinario de profesionales, donde en la actualidad no existe una terapia dirigida para la epidermólisis bullosa.^{2,3}

TECNOLOGÍA

Oleogel-S10 (Filsuvez®) es un gel cicatrizante que contiene extracto seco de la corteza de *Betulae* (corteza de abedul), también conocido como extracto triterpénico. El gel contiene 90% peso/peso de aceite de girasol y 10% peso/peso de extracto seco de corteza de abedul, de los cuales la mayoría es betulina (72 a 88% peso/peso).⁴ Las sustancias marcadoras activas adicionales incluyen ácido betulínico, lupeol, ácido oleanólico y eritrodioleol.

El gel debe aplicarse a la superficie de la herida con un grosor de aproximadamente 1 mm y cubrirse con un apósito estéril no adhesivo, o aplicarse al apósito de modo que el gel esté en contacto directo con la herida. El área total máxima de la herida tratada en los estudios clínicos fue de 5.300 cm² con una mediana del área total de la herida

de 735 cm². Si los síntomas persisten o empeoran después del uso, o si se producen complicaciones en la herida, se debe evaluar clínicamente el estado del paciente y realizar un seguimiento.⁵

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) aún no la ha autorizado, mientras que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) en 2022 la ha autorizado, junto con la designación de medicamento huérfano, para el tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas con epidermólisis bullosa distrófica y de la unión en personas a partir de los 6 meses de edad.^{5,6}

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de Filsuvez® gel (Oleogel-S10) para el tratamiento de la epidermólisis bullosa.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I. La fecha de búsqueda de información fue hasta el 01 de noviembre de 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: ((Filsuvez[tiab] OR Oleogel-S10[tiab] OR birch bark extract[tiab]) AND (Epidermolysis Bullosa[MeSH] OR Acantholysis Bullosa[tiab]))

EVIDENCIA CLÍNICA

Se hallaron dos estudios clínicos en curso sin resultados publicados y sin revisión de pares.^{3,7,8}

Kern y cols. publicaron en 2017 un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multinacional y de fase III (estudio EASE; NCT03068780), y un seguimiento abierto, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de Oleogel-S10 (Filsuvez®) frente a placebo en personas mayores de seis meses de edad con epidermólisis bullosa de la unión y distrófica.³ Se incluyeron 223 participantes sin las complicaciones comunes de la enfermedad, con una mediana de edad de 12 años (rango: 6 meses a 81 años), con heridas de espesor parcial de 10 cm² a 50 cm² y de 21 días a 9 meses de antigüedad. La primer fase del estudio comprendía la utilización de apósitos para heridas de acuerdo con el estándar local de cuidado con Oleogel-S10 por 90 días controlada con placebo, seguido de 24 meses de seguimiento abierto. El desenlace principal fue la proporción de personas con cierre completo de la herida objetivo dentro de los 45±7 días de iniciado el tratamiento, mientras que también fue valorada la carga de la herida, los resultados informados por el paciente y la seguridad. Los autores del estudio todavía no han publicado los resultados de este estudio.

El informe Público Europeo de Evaluación de EMA ha publicado los resultados del estudio mencionado.⁵ Un total de 41,3% personas para el Oleogel-S10 y de 28,9% para placebo (p=0,013) han alcanzado el desenlace principal, que fue la proporción de personas con cierre completo de la herida dentro de los 45 días. Sin embargo, este beneficio frente a placebo solo se observó en el subgrupo de personas con epidermólisis bullosa distrófica de herencia recesiva (41,3% vs 28,9%; p=0,013) pero no se observó en personas con epidermólisis bullosa

de la unión (18,2% vs 26,7%; $p=0,522$) y con distrófica de herencia dominante (50,0% vs 50,0%; $p=0,844$). No se observarían diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces secundarios frente a placebo. Los eventos adversos más comunes fueron las complicaciones de heridas, reacciones en el lugar de aplicación, infecciones de heridas, prurito y reacciones de hipersensibilidad.

COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para esta intervención. Se desconoce el precio de venta al público en los países donde se comercializa.

RECOMENDACIONES

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que mencionen la tecnología en la indicación evaluada.

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE su sigla del inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido y la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH su sigla del inglés, *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health*) no han evaluado al tratamiento en la indicación evaluada.^{9,10}

REFERENCIAS

1. UptoDate. Epidermolysis bullosa. Epidemiology, pathogenesis, classification, and clinical features. Published 2022. Accessed November 1, 2022. www.uptodate.com
2. Intong LRA, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):70-77. doi:10.1016/j.clindermatol.2011.03.012
3. Kern JS, Schwieger-Briel A, Löwe S, Sumeray M, Davis C, Martinez AE. Oleogel-S10 Phase 3 study “EASE” for epidermolysis bullosa: study design and rationale. *Trials*. 2019;20(1):350. doi:10.1186/s13063-019-3362-z
4. Schwieger-Briel A, Ott H, Kiritsi D, Laszczyk-Lauer M, Bodemer C. Mechanism of Oleogel-S10: A triterpene preparation for the treatment of epidermolysis bullosa. *Dermatol Ther*. Published online July 2, 2019. doi:10.1111/dth.12983
5. EMA. European Medicines Agency (EMA). Filsuvez gel. Published 2022. Accessed November 1, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/filsuvez>
6. Food and Drug Administration (FDA). Approved Drugs. Oleogel-S10. Accessed November 1, 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
7. Amryt Research Limited. *Clinicaltrials.Gov. Double Blind, Randomised, Vehicle Controlled, Phase III, Efficacy and Safety Study With 24-Month Open-Label Follow up of Oleogel-S10 in Patients With Inherited Epidermolysis Bullosa*. clinicaltrials.gov; 2022. Accessed October 31, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068780>
8. Birken AG. *Clinicaltrials.Gov. Open, Prospective, Controlled Case Series Documentation to Compare Intra-Individually the Efficacy and Tolerance of Sericare® Versus Non-Adhesive Wound Dressing Alone in Accelerating the Epithelialization of Skin Lesions of Patients With Epidermolysis Bullosa Hereditaria.*; 2017. Accessed October 31, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01294241>
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Filsuvez. NICE. Accessed November 1, 2022. <https://www.nice.org.uk/search>
10. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Filsuvez. Accessed November 1, 2022. <https://www.cadth.ca/search?s=filsuvez&op=OR>

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud