



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PLANTE (MESTEACĂN)

INDICAȚIE:

Tratamentul plăgilor cu grosime parțială asociate cu epidermoliză buloasă (EB) distrofică și joncțională la pacienți cu vârsta de 6 luni și peste

Data depunerii dosarului

27.02.2023

Număr dosar

6223

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PLANTE (MESTEACĂN)

1.2. DC: Filsuvez gel

1.3. Cod ATC: D03AX13

1.4. Data eliberării APP: 21.06.2002

1.5. Deținătorul APP: AMRYT PHARMACEUTICALS DAC - IRLANDA

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

| | |
|------------------------------|-----------------------------|
| Forma farmaceutică | Gel |
| Concentrație | 23,4 g 9,4 g |
| Calea de administrare | Administrare cutanată |
| Mărimea ambalajului | Cutie cu 1 tub x 23,4 g gel |

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat:

| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj: | 1 tub |
|--|--------------|
| Filsuvez gel | 1.543,72 RON |

| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitate terapeutică : | 1 tub |
|---|--------------|
| Filsuvez gel | 1.543,72 RON |

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Filsuvez :

Indicație terapeutică:

Tratamentul plăgilor cu grosime parțială asociate cu epidermoliză buloasă (EB) distrofică și joncțională la pacienți cu vârsta de 6 luni și peste.

Doze și mod de administrare :

Gelul trebuie aplicat pe suprafața plăgii, într-un start cu o grosime de aproximativ 1 mm și trebuie acoperit cu un pansament steril non-adeziv sau trebuie aplicat pe pansament, astfel încât gelul să fie în contact direct cu plaga. Gelul nu trebuie aplicat în cantitate mică. Nu trebuie masat ca să intre în piele. Gelul trebuie reaplicat la fiecare schimbare a pansamentului plăgii. Suprafața totală maximă a plăgii tratată în studii clinice a fost 5 300 cm², cu o suprafață totală mediană a plăgii de 735 cm². Dacă simptomele persistă sau se agravează după utilizare sau



dacă survin complicații ale plăgii, starea pacientului trebuie evaluată clinic în întregime înainte de continuarea tratamentului, iar ulterior trebuie reevaluată periodic.

Exclusiv pentru administrare cutanată. Filsuvez trebuie aplicat pe plăgi curățate. Acest medicament nu este destinat administrării oftalmice și nu trebuie aplicat pe mucoase. Fiecare tub este destinat unei singure utilizări. Tubul trebuie eliminat după utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii cu Filsuvez la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică. Nu se anticipează ajustarea dozei sau considerații speciale la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Dozele la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 6 luni și peste) sunt aceleași ca la adulți. Siguranța și eficacitatea Filsuvez la copii cu vârsta sub 6 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Copharma Access SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI PLANTE (MESTEACAN) și DC Filsuvez gel, pentru indicația terapeutică „*Tratamentul plăgilor cu grosime parțială asociate cu epidermoliză buloasă (EB) distrofică și joncțională la pacienți cu vârsta de 6 luni și peste*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a studiului clinic „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”, Protocol Nr. BEB-13, versiune 3.0/16.02.2017, EudraCT 2016-002066-32, conform autorizației ANM nr. 31684E/22.10.2018. Studiul s-a desfășurat în SC Sanador SRL, Policlinica Sanador Victoriei, Dermatovenerologie, București.

Epidermoliza buloasă

Epidermoliza buloasă este o boală de piele moștenită, cu transmitere autozomal dominantă sau autozomal recesivă, care afectează în principal nou-născuții și copiii, în care stratul extern al pielii (epidermul) se separă de stratul interior (dermul), fragilitatea cutanată determinând apariția de vezicule și cicatrici severe.

Boala este cauzată de anomalii ale genelor care mențin structura și elasticitatea cutanată, cum este colagenul, fiind caracterizată de afectarea genei care codifică tipul VII de colagen. Acest lucru afectează asamblarea

acestua în fibrile de ancorare care ancorează membrana bazală de dermul subiacent, rezultând un plan de clivaj sub lamina densa, în dermul papilar superior. În cazul epidermolizei buloase recesivă severă nu există producție de colagen VII. Afecțiunea este debilitantă pe termen lung și poate pune viața în pericol, în principal din cauza veziculelor severe, care afectează calitatea vieții și induc o speranță de viață redusă.

Orphanet indică o prevalență a bolii de 1-9 / 1 000 000, iar COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) estimează că boala afectează mai puțin de 0,5/10000 de persoane în Europa.

Epidermoliza buloasă distrofică cuprinde patru subtipuri majore și mai multe subtipuri rare:

- **Epidermoliza buloasă simplex** (separarea cutanată intraepidermică)
- **Epidermoliza buloasă joncțională** (separarea pielii în cadrul laminei lucida sau centrale din zona membranei bazale)
- **Epidermoliza buloasă distrofică** (sublamina densa sau separare dermică). Bazat pe modul de moștenire, acesta este subdivizat în forme dominante și recesive.
- **Sindromul Kindler** (nivel variabil de separare în piele în cadrul keratinocitelor bazale, la nivelul laminei lucide sau sub lamina densa).

Cele mai frecvente sunt epidermoliza buloasă distrofică dominantă intermediară, recesivă severă și recesivă intermediară.

Tabloul clinic este extrem de variat, de la o afectare localizată ușoară, până la o afectare generalizată severă. Debutul este de obicei la naștere, dar în subtipurile mai blânde debutul este în copilărie sau adolescență. Leziunile cutanate, care se formează spontan sau ca răspuns la frecare, pot prezenta o distribuție generalizată sau localizată, în special pe mâini, picioare sau pretibial. Vindecarea veziculelor este asociată cu cicatrici atroifice sau, mai rar, hipertrofice, leziuni albopapuloide, formarea miliilor și unghii distrofice.

Cicatrizarea excesivă poate duce la deformări invalidante ale mâinii/piciorului. Afectarea mucoasei este frecventă și se manifestă cel mai frecvent cu leziuni ale cavității bucale și stricturi esofagiene. Pot fi afectați și ochii și tractul genito-urinar. Afectarea pielii și a mucoaselor poate duce la anemie, deficit de fier, osteopenie/osteoporoză, întârziere de creștere și, rar, insuficiență renală. Pacienții cu epidermoliza buloasă prezintă, de asemenea, un risc mai mare de apariție a carcinoamelor cu celule scuamoase.

Diagnosticul este suspectat la examenul clinic și confirmat prin biopsia probelor cutanate.

Managementul este preventiv și simptomatic și necesită o abordare inter și multidisciplinară. Căptușeala de protecție a pielii și îngrijirea atentă a rănilor reduc formarea de vezicule, cicatrici și previn infecția secundară. Tratamentul durerii și mâncărimei este extrem de justificat, dar parțial limitat în eficacitate. Fizioterapia și terapia ocupațională sunt necesare pentru a întârzia pierderea treptată a mobilității și autonomiei. Deformările mâinii pot fi tratate chirurgical, dar au o recidivă ridicată. Cerințele nutriționale trebuie evaluate de un dietetician și poate fi necesară hrănirea cu gastrostomie. Stricturile esofagiene sunt tratate prin dilatare cu balon cu ghidaj fluoroscopic.

Transfuziile, suplimentarea cu fier și administrarea de eritropoietină ameliorează anemia și deficitul de fier. O urmărire regulată cu verificări complete ale pielii și biopsii este necesară pentru supravegherea dezvoltării carcinoamelor cu celule scuamoase.

Prognosticul depinde de subtip. Pacienții cu epidermoliză buloasă dominantă au de obicei o speranță de viață normală. Pacienții cu epidermoliză buloasă recesivă severă sunt expuși unui risc ridicat de mortalitate în principal din cauza carcinoamelor cu celule scuamoase metastatice, mai rar din cauza insuficienței renale cronice, sepsisului și cardiomiopatiei dilatative.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ PLANTE (MESTEACAN) (Filsuvez gel)

Eficacitatea și siguranța Filsuvez în tratamentul plăgilor cu grosime parțială asociate cu EB ereditară au fost evaluate în cadrul unui studiu pivot global de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, controlat, efectuat la adulți, copii și adolescenți (Studiul BEB-13; EASE). Pacienții cu EBD și EBJ au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra în regim orb Filsuvez (n=109) sau un gel de control (care consta din ulei rafinat de floarea-soarelui; ceară de albine, ceară galbenă și de carnauba) (n=114) și au fost instruiți să își aplice medicamentul de investigație clinică într-un strat cu grosimea de aproximativ 1 mm pe toate plăgile, la fiecare schimbare a pansamentului (la interval de 1-4 zile), timp de 90 zile. La randomizare, o plagă a fost aleasă de investigator ca plagă țintă pentru evaluarea criteriului final principal de eficacitate. Plaga țintă a fost definită ca o plagă cu grosime parțială cu suprafața de 10-50 cm², prezentă cu 21 zile până la 9 luni anterior selectării. Criteriul final principal a fost reprezentat de proporția de pacienți cu prima închidere completă a plăgii țintă până în ziua 45 din faza în regim dublu-orb (FDO) a studiului, cu durata de 90 zile. După finalizarea FDO, pacienții au intrat într-o fază în regim deschis (FRD) a studiului, cu durata de 24 luni, pe parcursul căreia toate plăgile au fost tratate cu Filsuvez.

La cei 223 pacienți randomizați, vârsta mediană a fost 12 ani (interval: de la 6 luni la 81 ani), 70% dintre aceștia aveau vârsta sub 18 ani și 8% dintre pacienți aveau vârsta sub 4 ani. 60% dintre pacienții randomizați erau de sex masculin. Dintre acești 223 pacienți, 195 aveau EBD, dintre care 175 pacienți aveau EBD recesivă (EBDR), 20 aveau EBD dominantă (EBDD); în plus, au existat 26 pacienți cu EBJ. În FDO, majoritatea pacienților au aplicat tratamentul de studiu pe toate plăgile zilnic sau la interval de 2 zile (între 70% și 78%). Sunt disponibile date limitate privind pacienții de rasă negroidă și asiatică.

Tabelul nr. 1 Rezultate privind eficacitatea (studiul BEB-13; faza în regim dublu-orb cu durata de 90 zile, set complet de analiză)

| Parametru de eficacitate | Filsuvez n=109 | Gel de control n=114 | valoarea p |
|---|-------------------|-------------------------|------------|
| Proporția de pacienți cu prima închidere completă a plăgii țintă în 45 zile | 41,3% | 28,9% | 0,013 |
| În funcție de subtipul EB | | | |
| EBDR (n=175) | 44,0% | 26,2% | 0,008 |
| EBDD (n=20) | 50,0% | 50,0% | 0,844 |
| EBJ (n=26) | 18,2% | 26,7% | 0,522 |
| Proporția de pacienți cu prima închidere completă a plăgii țintă în 90 zile* | 50,5% | 43,9% | 0,296 |

* Primul criteriu final secundar important

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

(cu titlu informativ)

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 18 ianuarie 2023, consideră că beneficiul real al terapiei cu Filsuvez gel, este slab numai pentru tratamentul rănilor superficiale asociate cu epidermoliza buloasă distrofică recesivă la pacienții începând cu vârsta de 6 luni și insuficient în celelalte situații clinice ale autorizației de punere pe piață.

Prezentarea în tuburi sterile de unică folosință nu este justificată în măsura în care nu se efectuează îngrijirea rănilor în condiții sterile.

Comparatorii relevanți din punct de vedere clinic sunt aceiași cu cei identificați pentru celelalte prezentări de FILSUEVZ, conform raportului publicat în 23 noiembrie 2022. În acest raport Comisia a acordat beneficiu terapeutic numai pentru tratamentul rănilor asociate cu epidermoliză buloasă distrofică recesivă la pacienții cu vârsta peste 6 luni și beneficiu terapeutic insuficient pentru celelalte situații clinice prevăzute în autorizația de punere pe piață.

Au fost considerați comparatori clinic relevanți toate medicamentele sau oricare alte terapii utilizate de primă intenție în tratamentul rănilor superficiale asociate epidermolizei distrofice și joncționale. În prezent nu există niciun medicament recomandat conform autorizației de punere pe piață în tratamentul plăgilor asociate

epidermolizei buloase. Comparatorii non-medicamentoși se referă în special la nursing/îngrijiri, care se bazează pe următoarele principii generale:

- Promovează vindecarea rapidă și de calitate a rănilor
- Limitează durerea legată de răni și îngrijire
- Limitează și tratează riscul de suprainfecție
- Protejează zonele neafectate de traume și frecare
- Efectuează monitorizare funcțională/oncologică
- Propune și realizează educația terapeutică a pacientului și a familiei.

Îngrijirea rănilor constă în aplicarea de pansamente neaderente iar alegerea tipului de pansament este în concordanță cu tipul și topografia leziunilor.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform cronologiei afișată pe site-ul NICE, raportul de evaluare pentru Filsuvez gel urmează să fie publicat, data estimată a publicării fiind 8 noiembrie 2023.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Pe site-ul SMC nu este publicat un raport de evaluare pentru Filsuvez gel la data evaluării acestui dosar.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Conform raportului 1464 din 25 noiembrie 2022, beneficiul suplimentar al unui medicament orfan este considerat a fi fost dovedit prin aprobare. Extinderea beneficiului suplimentar este evaluată de G-BA. Din acest motiv, evaluarea beneficiului suplimentar nu face obiectul prezentului raport.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 16 februarie 2023 stabilește că pentru tratamentul cu Filsuvez gel, pentru copii, adolescenți și adulți începând cu vârsta de 6 luni cu epidermoliză buloasă distrofică sau joncțională asociază indiciu de beneficiu suplimentar minor.

3. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

| Criteriu | Nr. de puncte |
|---|---------------|
| 1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i> | 70 |
| 2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> | 10 |
| TOTAL PUNCTAJ | 80 |

4. CONCLUZIE

Conform OMS 1356/2023 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI PLANTE (MESTEACAN)** și **DC Filsuvez gel**, întrunește punctajul de **incluere necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.2: Epidermoliza buloasă.*

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DC Filsuvez gel** pentru indicația:
“Tratamentul plăgilor cu grosime parțială asociate cu epidermoliză buloasă (EB) distrofică și joncțională la pacienți cu vârsta de 6 luni și peste”.

Referințe bibliografice:

1. RCP (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220621155727/anx_155727_ro.pdf)
2. Raport IQWiG (https://www.iqwig.de/download/g22-30_birkenrindenextrakt_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sqb-v_v1-0.pdf)
3. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20131_FILSUVEZ_PIS_INS_AvisDef_CT20131.pdf)
4. Decizia G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5878/2023-02-16_AM-RL-XII_Birkenrindenextrakt_D-862_BAnz.pdf)
5. [https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8623&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=dystrop_hicepidermolysisbullosa&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Dystrophicepidermolysisbullosa&title=Dystrophic%20epidermolysis%20bullosa&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8623&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=dystrop_hicepidermolysisbullosa&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Dystrophicepidermolysisbullosa&title=Dystrophic%20epidermolysis%20bullosa&search=Disease_Search_Simple)
6. EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filsuvez-epar-public-assessment-report_en.pdf)
7. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, actualizat
8. ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, actualizat

Raport finalizat la data de: 13.07.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu