



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BEREMAGENUM GEPERPAVECUM

INDICAȚIA: pentru tratamentul plăgilor la pacienții cu epidermoliză buloasă distrofică (EBD) cu una sau mai multe mutații la nivelul genei care codifică lanțul alfa 1 al collagenului de tip VII (COL7A1), începând de la naștere

Data depunerii dosarului

08.10.2025

Numărul dosarului

70431

PUNCTAJ: 70 de puncte

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Beremagenum geperpavecum
- 1.2. DC: Vyjuvek 5×10⁹ unități formatoare de plăci/ml suspensie și gel pentru gel
- 1.3. Cod ATC: D03AX16
- 1.4. Data eliberării APP: 23 Aprilie 2025
- 1.5. Deținătorul de APP: Krystal Biotech Netherlands B.V., Nederland
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	suspensie și gel
Concentrația	5×10 ⁹ unități formatoare de plăci/ml
Calea de administrare	nivel cutanat (pe plagă)
Mărimea ambalajului	1 flacon suspensie + 1 flacon gel

- 1.8. Preț conform Avizului Ministerului Sănătății cu nr. 536468/25.09.2025

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	139075,65 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	139075,65 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Vyjuvek:

Indicația terapeutică

Vyjuvek este indicat pentru tratamentul plăgilor la pacienții cu epidermoliză buloasă distrofică (EBD) cu una sau mai multe mutații la nivelul genei care codifică lanțul alfa 1 al colagenului de tip VII (COL7A1), începând de la naștere.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Vyjuvek trebuie inițiat de profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu epidermoliză buloasă distrofică

Vyjuvek se aplică la nivel cutanat pe plagă (plăgi), o dată pe săptămână, prin picături mici, formând un model asemănător unei grile cu ochiuri de aproximativ 1 cm pe 1 cm. Este posibil ca nu toate plăgile să poată fi tratate la fiecare vizită de tratament. Doza maximă săptămânală totală recomandată la copii de la naștere până la vârsta de 3 ani este de 1 ml (2×10⁹ UFP). Doza maximă săptămânală totală recomandată la copii cu vârsta peste 3 ani, la adolescenți și la adulți este de 2 ml (4×10⁹ UFP). Vyjuvek trebuie aplicat pe plăgi până când se închid, după care se selectează una sau mai multe plăgi noi pentru tratament. Dacă plăgile tratate anterior se redeschid, trebuie tratate cu prioritate prin tratament săptămânal. Dacă nu sunt prezente răni, Vyjuvek nu trebuie administrat.

Tabelul de mai jos oferă o referință privind doza în funcție de mărimea aproximativă a plăgii la copii, adolescenți și adulți.

Tabelul 1. Doza în funcție de suprafața plăgii

Suprafața plăgii (cm ²)*	Doză (UFP) ^a	Volum (ml)
< 20	< 4×10 ⁸	< 0,2
20 până la < 40	4×10 ⁸ până la < 8×10 ⁸	0,2 până la < 0,4
40 până la 60	8×10 ⁸ până la < 1,2×10 ⁹	0,4 până la < 0,6
60 până la < 200	1.2×10 ⁹ până la < 4×10 ⁹	0,6 până la < 2

UFP = unități formatoare de plăci.

a: doza maximă la copii cu vârsta sub 3 ani este de 1 ml (2×10 UFP⁹).

Dacă se omite o doză, Vyjuvek trebuie administrat cât mai curând posibil, apoi trebuie reluată administrarea săptămânală.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani.

Mod de administrare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului Acest medicament conține organisme modificate genetic. În timpul preparării, administrării și eliminării trebuie luate măsurile de precauție corespunzătoare. La manipularea Vyjuvek trebuie purtat echipament individual de protecție (de exemplu, mănuși, mască și ochelari de protecție).

Femeile gravide nu trebuie să prepare sau să administreze Vyjuvek și trebuie să evite contactul direct cu plăgile tratate sau cu pansamente provenind de la plăgile tratate.

Numai pentru administrare cutanată pe plagă.

Înainte de administrarea cutanată, suspensia și gelul trebuie decongelate, iar suspensia trebuie amestecată în gel într-o unitate farmaceutică. Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, perioada de valabilitate după amestecare, administrarea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală, logistica și eliminarea Vyjuvek.

Vyjuvek trebuie aplicat de un profesionist din domeniul sănătății, fie într-o unitate medico-sanitară (de exemplu, o clinică), fie la domiciliu. Vyjuvek poate fi aplicat și de pacienți sau îngrijitori instruiți, 4 dacă personalul medical consideră că acest lucru este adecvat. Înainte de administrarea cutanată, plăgile trebuie curățate ușor, utilizându-se un produs care nu conține un agent virucid. Se îndepărtează medicamentele și unguentele din jurul plăgii și se curăță leziunea înainte de administrarea Vyjuvek, pentru a se asigura că acțiunea medicamentului nu este diminuată.

Pansamentul se lasă în această poziție aproximativ 24 de ore de la aplicarea Vyjuvek. După îndepărtarea pansamentelor cu Vyjuvek, pacientul poate continua tratamentul standard. Administrarea Vyjuvek trebuie continuată

săptămânal, până la închiderea plăgilor. Dacă plăgile tratate anterior se redeschid, Vyjuvek trebuie aplicat din nou. Dacă nu sunt prezente plăgi, Vyjuvek nu trebuie administrat.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP Vyjuvek.

Mecanism de acțiune: Beremagene geperpavec este o **terapie genică** bazată pe virusul herpes simplex de tip 1 (VHS-1) fără capacitate de replicare, codat cu gena COL7A1 prin inginerie genetică, care abordează cauza genetică subiacentă a epidermolizei buloase distrofice. Vectorul VHS-1 face parte din familia virusului herpetic uman, alcătuită din virusuri cu ADN dublu catenar. În urma aplicării cutanate pe plăgi, beremagene geperpavec poate transduce atât keratinocitele, cât și fibroblastele. După pătrunderea beremagene geperpavec în celule, genomul vectorului se depune în nucleu fără a se integra în ADN-ul celulei gazdă și fără a-l perturba în alt mod. Odată ajuns în nucleu, este inițiată transcripția COL7A1 umană codificată. Transcripțiile rezultate permit producerea și secreția de COL7 de către celulă, în forma sa matură. Aceste molecule de COL7 se aranjează în fascicule lungi și subțiri care formează fibrile de ancorare. Fibrilele de ancorare țin epiderma și derma împreună și sunt esențiale pentru menținerea integrității pielii.

Observații: Medicamentul Vyjuvek conține organisme modificate genetic. În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind deșeurile farmaceutice. Toate suprafețele care ar fi putut intra în contact cu beremagene geperpavec trebuie curățate, iar toate scurgerile trebuie dezinfectate cu un agent virucid, cum ar fi alcool izopropilic 70 %, peroxid de hidrogen 6 % sau clorură de amoniu < 0,4 %. În caz de expunere accidentală prin stropi care ajung în ochi sau pe mucoase, spălați cu apă curată timp de cel puțin 5 minute. În cazul expunerii pielii intacte sau al rănirii cauzate de ac, curățați temeinic zona afectată cu apă și săpun și/sau cu un dezinfectant.

Precauții speciale pentru păstrare

Cutii nedeschise: A se păstra congelat la temperaturi între -15 °C și -25 °C.

A se transporta congelat (< -20 °C).

A se păstra flacoanele în cutie înainte de decongelare, pentru a fi protejate de lumină.

După decongelare: dacă nu este disponibil un congelator, cutiile pot fi păstrate la frigider (2 °C-8 °C) cel mult 1 lună.

După ce a fost păstrat la frigider, medicamentul nu trebuie recongelat.

După amestecare: Stabilitatea chimică și fizică după diluare a fost demonstrată pentru o perioadă de 168 de ore (7 zile) la o temperatură de 2-8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu ar trebui să depășească în mod normal 24 de ore la o temperatură de 2-8 °C, cu excepția situației în care amestecul a fost pregătit în condiții aseptice controlate și validate.

Seringile pot fi păstrate la temperatura camerei cel mult 8 ore.

Condiții de transport pentru medicamentul amestecat: temperatură de 2-8 °C până la locul de administrare.

Data expirării brevetului

Conform declarației reprezentantului din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Vyjuvek, data expirării brevetului pentru Vyjuvek este 24 aprilie 2035.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Genesis Biopharma România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Beremagenum Geperpavecum, DC Vyjuvek 5×10⁹ unități formatoare de plăci/ml suspensie și gel pentru gel și indicația terapeutică: „*pentru tratamentul plăgilor la pacienții cu epidermoliză buloasă distrofică (EBD) cu una sau mai multe mutații la nivelul genei care codifică lanțul alfa 1 al colagenului de tip VII (COL7A1), începând de la naștere*” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 5 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată*”.

2. STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN - PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI

Prin decizia Comisiei Europene din 16 Aprilie 2018, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu numărul **EU/3/18/2012**, companiei IDEA Innovative Drug European Associates Limited, United Kingdom i-a fost atribuită desemnarea de medicament orfan pentru Beremagenum geperpavecum *utilizat în tratamentul epidermolizei buloase distrofice*.

În data de 23 aprilie 2025, Comisia Europeană a aprobat autorizarea pentru punere pe piață a medicamentului cu DCI Beremagenum geperpavecum și DC Vyjuvek 5×10⁹ unități formatoare de plăci/ml suspensie și gel pentru gel pentru indicația amintită la punctul 1.9.

Precizăm că Vyjuvek are și statutul de medicament pentru terapie avansată.

3. GENERALITĂȚI DESPRE EPIDERMOLIZA BULOASĂ DISTROFICĂ

Sub denumirea de epidermoliza buloasă sunt grupate 4 boli rare genetice care afectează proteinele esențiale implicate în asigurarea integrității cutanate și a mucoaselor.

În anul 2018, epidermoliza buloasă afecta aproximativ 36.000 de persoane, respectiv 0,7 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană, conform informațiilor prezentate în raportul de evaluare european al medicamentului Vyjuvec elaborat de CHMP.

Epidermoliza buloasă este o genodermatoză care implică fie o transmitere autosomal dominantă fie recesivă. Tabloul clinic este caracterizat de fragilitate cutanată și a mucoaselor, care se manifestă prin apariția de vezicule și eroziuni inclusiv la nivelul orofaringelui, esofagului, rectului, sistemului genitourinar și ochilor. Toate tipurile de epidermoliză buloasă se manifestă prin vezicule dureroase, care apar cel mai frecvent ca rezultat al unei traume minore. Vindecarea eroziunilor poate conduce la apariția de cicatrici debilitante. Veziculele și eroziunile reflectă existența unor mutații în genele care codifică proteinele structurale critice implicate în integritatea și stabilitatea pielii și a mucoaselor, mutațiile determinând alterarea proteinelor care formează filamentele intermediare de keratină, joncțiunile focale, desmozomii și hemidesmozomii.

Una dintre cele mai frecvente mutații implicate în apariția acestei boli este mutația genei COL7A1, genă care codifică colagenul de tip VII. În mod fiziologic colagenul de tip VII formează fibrile de ancorare care conectează membrana bazală a epidermului de dermul papilar, asigurând stabilitatea mecanică a pielii. Mutații ale genei COL7A1 pot conduce la codoni de terminare prematură, cauzând forme severe de epidermoliza buloasă distrofică recesivă, iar mutațiile missense pot determina afectarea formării sau stabilității elicei triple a colagenului VII, rezultând forme ușoare-moderate ale bolii.

Calitatea vieții pacienților este grav afectată în formele severe ale epidermolizei buloase, datorită apariției complicațiilor multiple, reprezentate inclusiv de infecții și cancer cutanat.

În literatura de specialitate sunt descrise patru tipuri principale de epidermoliză buloasă, bazate pe nivelul/nivelurile de clivaj tisular și formare a veziculelor în raport cu zona membranei bazale a pielii (joncțiunea dermo-epidermică):

1. Epidermoliza buloasă simplex: este caracterizată prin clivaj în stratul bazal al epidermului;
2. Epidermoliza buloasă joncțională: implică separare la nivelul lamei lucide a zonei membranei bazale;
3. Epidermoliza buloasă distrofică: implică clivaj în sublamina densă (dermul superior, chiar sub lamina densă a zonei membranei bazale);
4. Sindromul Kindler: implică clivaj fie intraepidermal fie subepidermal.

Dintre cele 4 tipuri principale de epidermoliză buloasă, forma distrofică reprezintă a doua cea mai întâlnită formă de epidermoliza buloasă, prima fiind forma simplex. Pe site-ul *orphanet* epidermoliza buloasă distrofică are alocat codul ORPHA 303.

Epidermoliza buloasă distrofică prezintă mai multe subtipuri, dintre care subtipurile ușoare și moderate afectează în principal coatele, mâinile, genunchii. Malformațiile unghiilor apar adesea și pot fi singurul simptom în formele ușoare.

Un subtip sever al formei distrofice se manifestă prin vezicule muco-cutanate difuze la naștere. Întreaga suprafață a pielii și mucoasa orală și gastrointestinală pot fi afectate. Adesea, suprafețe mari de piele sunt exfoliate în timpul nașterii. Cicatricile provoacă o varietate de complicații externe și interne. Pseudosindactilia și contracturile articulare apar frecvent. Această formă severă este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a carcinomului spinocelular. Complicațiile care pot apărea includ deformări, alopecie, anomalii dentare și stricuri esofagiene și uretrale.

Diagnosticul prezumptiv de epidermoliza buloasă se bazează în principal pe tabloul clinic. Antecedentele familiale pot indica modul de transmitere și deci tipul posibil: moștenire autosomal dominantă (epidermoliza buloasă simplex, epidermoliza buloasă distrofică) sau transmitere autosomal recesivă (epidermoliza buloasă joncțională, epidermoliza buloasă distrofică, sindrom Kindler, rar epidermoliza buloasă simplă).

Diagnosticul pozitiv este confirmat de biopsia cutanată. Pentru o caracterizare moleculară completă sunt utilizate examenul imunohistochimic, microscopia electronică de transmisie și testarea genetică moleculară.

Diagnosticul diferențial în perioada neonatală este complex, incluzând genodermatoze, infecții, boli autoimune și leziuni mecanice.

Nu există un tratament curativ. Obiectivele principale ale managementului epidermolizei buloase includ vindecarea rapidă a leziunilor, limitarea durerii și pruritului, reducerea riscului de infecție și protejarea zonelor afectate de traume. Managementul epidermolizei buloase se concentrează pe îngrijirea zilnică a leziunilor cutanate, prevenirea complicațiilor și ameliorarea simptomelor. Se utilizează pansamente non-adezive, îmbrăcăminte adecvată și tratamente topice pentru reducerea colonizării bacteriene.

Leziunile buloase sunt drenate pentru a preveni extinderea, iar pansamentele trebuie schimbate frecvent pentru a preveni infecțiile. Complicațiile precum infecțiile, durerea, pruritul și deficiențele nutriționale necesită monitorizare și tratament adecvat.

Prognosticul depinde de subtipul de epidermoliză buloasă. Pacienții cu epidermoliza buloasă distrofică forma dominantă asociază în general o speranță de viață normală. Pacienții cu epidermoliza buloasă distrofică forma severă cu transmitere recesivă prezintă un risc ridicat de mortalitate, în principal din cauza carcinomului scuamos metastatic, și mai rar din cauza insuficienței renale cronice, sepsisului și cardiomiopatiei dilatative.

3. EFICACITATEA CLINICĂ A MEDICAMENTULUI CU DCI BEREMAGENUM GEPERPAVECUM ÎN TRATAMENTUL PLĂGILOR LA PACIENȚII CU EPIDERMOLIZĂ BULOASĂ DISTROFICĂ

Un studiu controlat randomizat a evaluat eficacitatea Vyjuvek la subiecți cu vârsta de un an și peste care prezintă EBD cu una sau mai multe mutații în gena COL7A1. Toți subiecții din studiu aveau EBD cu una sau mai multe mutații confirmate genetic în gena COL7A1. La fiecare subiect au fost selectate două plăgi comparabile, care au fost randomizate pentru a primi săptămânal fie o aplicare cutanată de beremagene geperpavec, fie placebo (numai gel) timp de 26 de săptămâni. Doza maximă săptămânală totală a fost definită în funcție de categoria de vârstă: subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 6 luni și < 3 ani au primit $1,6 \times 10^9$ UFP/săptămână, subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 3 ani și < 6 ani au primit $2,4 \times 10^9$ UFP/săptămână, iar subiecții cu vârsta ≥ 6 ani au primit $3,2 \times 10^9$ UFP/săptămână.

În studiu au fost înrolați 31 de subiecți (20 de sex masculin și 11 de sex feminin), dintre care 30 de subiecți cu EBD autozomal recesivă și un subiect cu EBD autozomal dominantă. Suprafața plăgilor primare tratate cu beremagene geperpavec a variat între 2 și 57 cm², cu 74 % din plăgi < 20 cm² și 19 % între 20 și < 40 cm². Suprafața plăgilor tratate cu placebo sub formă de gel a variat între 2 și 52 cm², cu 71 % din plăgi < 20 cm² și 26 % între 20 și < 40 cm². Cea mai mare plagă secundară tratată a fost ≥ 130 cm². Vârsta medie a subiecților a fost de 17 ani (între 1 an și 44 de ani), 61 % din subiecți fiind copii și adolescenți ($n=19$, cu vârsta între 1 și < 17 ani), iar 9,7 % din subiecți având sub 3 ani. 64 % din subiecți erau albi, 19 % asiatici, iar restul amerindieni sau nativi din Alaska.

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ameliorării cicatrizării a plăgilor, definită ca diferența dintre procente de închidere completă (100 %) a plăgilor după 24 de săptămâni, confirmată în două vizite de studiu consecutive la interval de 2 săptămâni, evaluate în săptămânile 22 și 24 sau în săptămânile 24 și 26, între plăgile tratate cu beremagene geperpavec și cele tratate cu placebo sub formă de gel.

Eficacitatea a fost evaluată și prin diferența dintre procente de închidere completă a plăgilor evaluate în săptămânile 8 și 10 sau în săptămânile 10 și 12 între plăgile tratate cu beremagene geperpavec și cele tratate cu placebo sub formă de gel. Vindecarea completă a plăgilor a fost definită ca fiind închiderea lor în proporție de 100 % exact din zona afectată selectată la momentul inițial, specificată prin reepitelizarea cutanată fără drenaj, evaluată în două vizite consecutive la interval de două săptămâni.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în tabelul următor.

Tabelul nr. 2. Criteriul final principal și criteriul final secundar cheie de evaluare*

Repere temporale pentru evaluarea închiderii plăgii	Plăgi primare expuse la beremagene geperpavec (N=31)	Plăgi primare expuse la placebo (N=31)	Diferență absolută (Î 95 %)	Valoarea p
Criteriu final principal de evaluare: vindecarea completă a plăgii la 6 luni†‡	20,9 (67 %)	6,7 (22 %)	46 (24-68 %)	0,002
Criteriu final secundar cheie de evaluare: vindecarea completă a plăgii la 3 luni‡	21,9 (71 %)	6,1 (20 %)	51 (29-73 %)	<0,001

*Criteriul final principal și criteriul final secundar cheie au fost analizate la populația cu intenție de tratament. Au fost utilizate metode de imputare multiplă pentru a compensa datele lipsă. Numerele fracționare se datorează procedurii de imputare multiplă utilizate pentru analiză. Testarea ipotezei a fost realizată prin utilizarea testului exact McNemar.

†Plăgile primare au fost evaluate în săptămânile 22 și 24 sau în săptămânile 24 și 26.

‡Plăgile primare au fost evaluate în săptămânile 8 și 10 sau în săptămânile 10 și 12.

Optsprezece pacienți (58 %) din studiul clinic intervențional au raportat cel puțin un eveniment adversă. Cele mai frecvente evenimente adverse raportate au fost frisoane (9,7 %) și prurit (9,7 %). Niciun eveniment advers nu a dus la întreruperea tratamentului.

Alte evenimente adverse raportate frecvent au fost: tuse, rinoree, prurit, eritem, erupție cutanată tranzitorie, frisoane.

Au existat dovezi minime de expunere sistemică la vector după aplicarea cutanată a Vyjuvek. La un subset de subiecți din studiul clinic randomizat, intrasubiect, controlat cu placebo au fost evaluați anticorpii împotriva vectorului viral (VHS-1) și împotriva proteinei transgenice (COL7). În total, 64 % din subiecții evaluați (14/22) au fost testați pozitiv pentru anticorpi împotriva VHS-1 la momentul inițial. Șase din cei 8 subiecți seronegativi împotriva VHS-1 au prezentat seroconversie până în a 26-a săptămână de tratament cu Vyjuvek. În cazul subiecților de la care au fost disponibile probe de ser compatibile la momentul inițial și la sfârșitul studiului, au fost detectați anticorpi anti-medicament la COL7 la 72 % (13/18) din subiecții tratați cu Vyjuvek timp de până la 26 de săptămâni. Nu a fost observată imunitate neutralizantă la prima expunere sau la expunerea repetată cu Vyjuvek. Impactul seroconversiei asupra menținerii efectului tratamentului nu este cunoscut, deoarece nu sunt disponibile date după 26 de săptămâni.

4. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat în formularul de cerere că medicamentul cu DCI Beremagenum geperpavecum și DC Vyjuvek 5x10⁹ unități formatoare de plăci/ml suspensie și gel pentru gel este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 2 state membre ale Uniunii Europene: Germania și Franța.

5. CONCLUZIILE RAPORTULUI DIN FRANȚA PRIVIND EVALUAREA MEDICAMENTULUI CU DCI BEREMAGENUM GEPERPAVECUM PENTRU TRATAMENTUL PLĂGILOR LA PACIENȚII CU EPIDERMOLIZĂ BULOASĂ DISTROFICĂ

Pe site-ul oficial al autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța, HAS, este publicat raportul de evaluare a beneficiului terapeutic al medicamentului Vyjuvek (Beremagenum geperpavecum) pentru indicația de la punctul 1.9. Adoptată la data de 8 octombrie 2025 decizia Comisiei pentru Transparență a fost că medicamentul Vyjuvek prezintă un beneficiu terapeutic important și un beneficiu terapeutic adițional moderat. Un singur medicament comparator pentru Vyjuvek este menționat în raport: Filsuvez.

Dintre principiile generale ale îngrijirii medicale ale plăgilor amintite în raportul francez, fac parte următoarele:

- promovarea vindecării rapide și de înaltă calitate a rănilor,
- minimizarea durerii legate de răni și îngrijirea acestora,
- limitarea și tratarea riscului de suprainfecție,
- protejarea zonelor neafectate de traume și frecare,
- efectuarea monitorizării funcționale/oncologice,
- educația terapeutică a pacientului și familiei.

Referitor la îngrijirea rănilor, în raport se menționează că este recomandată aplicarea de pansamente neaderente iar curățarea blândă a rănilor este necesară pentru a accelera procesul de vindecare și a preveni infecția. Alegerea pansamentelor variază în funcție de tipul și localizarea leziunilor și include următoarele categorii:

- alginate (pentru debridare)
- pansamente hidrocelulare (pentru răni exudate) și pansamente hidrocelulare subțiri (pentru răni cu exudat scăzut)
- pansamente de interfață (pentru piele fragilă și cu vezicule)
- pansamente de argint (pentru răni infectate)
- pansamente din hidrofibră (pentru răni exudative/secreții).

Comisia pentru Transparență a precizat că nu se așteaptă ca tehnologia VYJUVEK (beremagene geperpavec) să prezinte un impact suplimentar asupra sănătății publice, pe baza următoarelor aspecte:

- severitatea patologiei, care poate pune viața în pericol în formele sale severe și impactul său semnificativ asupra calității vieții pacientului și a familiei acestuia,
- prevalența sa scăzută,
- nevoia medicală insuficient satisfăcută,
- răspunsul parțial la nevoia medicală parțial satisfăcută, având în vedere:
 - impactul suplimentar demonstrat asupra morbidității, dar nu și asupra mortalității,
 - lipsa impactului demonstrat asupra calității vieții,

- lipsa impactului suplimentar demonstrat asupra organizării îngrijirii și a vieții sau a traseului de îngrijire al pacientului;
- constrângerile legate de utilizarea și manipularea produsului din cauza reconstituirii medicamentului doar într-o farmacie de spital, o durată de valabilitate limitată la 7 zile după reconstituire, depozitarea seringilor de administrare la o temperatură cuprinsă între 2 și 8°C, necesitatea utilizării echipamentului de protecție în timpul reconstituirii și manipulării VYJUVEK și administrarea de către un medic sau o asistentă medicală, fie într-un cadru profesional, fie la domiciliu, sau, dacă profesionistul din domeniul sănătății consideră oportun, de către pacienți sau îngrijitori instruiți.

Beneficiul terapeutic adițional moderat pentru Vyjuvek a fost decis pe baza următoarelor argumente:

- existența unei nevoi medicale neacoperite în epidermoliza buloasă distrofică de la naștere, limitată în prezent la îngrijirea pielii, pansamente și interfețe (dispozitive medicale);
- demonstrarea superiorității, cu o dimensiune semnificativă a efectului, într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, comparativ cu un placebo (gel excipient) la 31 de pacienți cu epidermoliza buloasă distrofică cu una sau mai multe mutații confirmate genetic ale genei COL7A1 asupra procentului de pacienți cu vindecare completă a rănilor confirmată timp de 2 săptămâni consecutive la 6 luni (criteriu final principal, $\Delta = 45,8\%$) și 3 luni ($\Delta = 51,0\%$);
- existența unui profil de siguranță caracterizat în principal prin frisoane și prurit;
- absența datelor robuste privind evaluarea durerii asociate cu schimbarea pansamentelor la nivelul plăgilor principale, evaluată exploratoriu folosind o scală analogică vizuală (VAS) sau scorul FLACC-R (copii < 6 ani);
- absența datelor privind eficacitatea pentru beremagégène geperpavec în tipul dominant și în cele mai severe forme de epidermoliză buloasă distrofică, deoarece aproape toți acești pacienți au antecedente de carcinom cu celule scuamoase (criteriu de excludere);
- demonstrarea eficacității în populația pediatrică de nou-născuți pe baza datelor provenite de la pacienții cu vârsta ≥ 1 an incluși în studiul clinic, comparativ cu datele din viața reală de la pacienții cu vârsta < 1 an care au primit geperpavec beremagéné în baza unui tratament compasional în Europa sau după punerea pe piață în SUA.

Conform raportului HAS, Vyjuvek **este un tratament de primă linie** pentru gestionarea pacienților cu epidermoliză buloasă distrofică de la naștere, care prezintă una sau mai multe mutații în gena lanțului alfa 1 al collagenului de tip VII (COL7A1).

Observații: *Precizăm că la data finalizării acestui raport, pe niciunul dintre site-urile din Germania G-BA și Marea Britanie (SMC/NICE) nu sunt publicate rapoartele de evaluare a tehnologiei Vyjuvek.*

6. ALTERNATIVE TERAPEUTICE RAMBURSATE PENTRU EPIDERMOLIZA BULOASĂ

Dintre opțiunile terapeutice rambursate utilizate în managementul epidermolizei buloase fac parte următoarele DCI, incluse în programul **P6.2: Epidermoliza buloasă** din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesci”, parte a sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, din H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare.

Tabel nr. 3 DCI rambursate destinate tratării epidermolizei buloase

P6.2: Epidermoliza buloasă		
1.	Acitretinum	D05BB02
2.	Tetracyclinum	D06AA04
3.	Acidum fusidicum	D06AX01
4.	Sulfadiazinum	D06BA01
5.	Combinații (acidum fusidicum + hydrocortisonum)	D07CA01
6.	Combinații	D07CC01
7.	Tetracyclinum	J01AA07
8.	Acidum fusidicum	J01XC01
9.	Phenytoinum	N03AB02
10.	Plante (Mesteacăn)	D03AX13

Aceste medicamente se prescriu conform recomandărilor din RCP aferente.

7. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare

- 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. 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	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
TOTAL	70

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Beremagenum geperpavecum și DC Vyjuvek 5×10^9 unități formatoare de plăci/ml suspensie și gel pentru gel pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **includere condiționată** 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, Secțiunea C2, P6.2: Programul național de Epidermoliză buloasă.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Beremagenum geperpavecum și DC Vyjuvek 5×10^9 unități formatoare de plăci/ml suspensie și gel pentru gel pentru indicația: „*pentru tratamentul plăgilor la pacienții cu epidermoliză buloasă distrofică (EBD) cu una sau mai multe mutații la nivelul genei care codifică lanțul alfa 1 al collagenului de tip VII (COL7A1), începând de la naștere*”.

Referințe bibliografice :

1. RCP Vyjuvek https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250423165790/anx_165790_ro.pdf
2. EPAR Vyjuvek https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyjuvek-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. EMA Orphan designation Vyjuvek https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3182012-public-summary-opinion-orphan-designation-genetically-modified-replication-incompetent-herpes-simplex-virus-1-expressing-collagen-vii-treatment-epidermolysis-bullosa_en.pdf
4. H.G. Nr. 720/2008 republicată
5. O.M.S. 5994/2024, actualizat.
6. Orphanet Dystrophic epidermolysis bullosa <https://www.orpha.net/en/disease/detail/303?name=dystrophic%20epidermolysis%20bullosa&mode=name>
7. Merck Manual Professional Edition
8. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21428_VYJUVEK_PIC_INS_AvisDef_CT21428.pdf

Raport finalizat la data de 30.12.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Sef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu, Medic Sp.